INVESTIGACIÓN Y CIENCIA

Monográficos de psicología y neurociencias

3.er cuatrimestre 2020 · N.º 27 · 6,90 € · investigacionyciencia.es

CUADERNOS

Mente&Cerebro

Cajal

El padre de la neurociencia moderna

Filosofía
El pensamiento de un sabio

Historia
Las científicas olvidadas de la escuela cajaliana

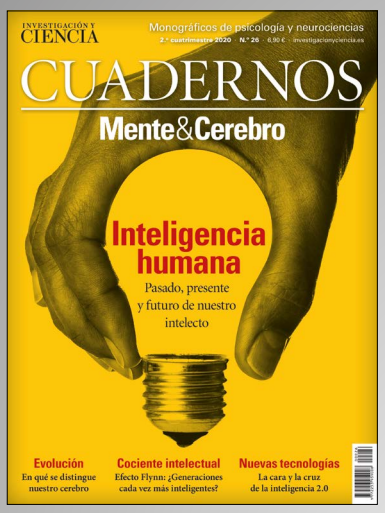
Legado
Sinapsis y plasticidad neuronal

N.º 27 - 2020

CAJAL

CUADERNOS Mente&Cerebro

Monografías con nuestros mejores artículos sobre temas clave



www.investigacionyciencia.es/revistas/cuadernos

Para más información y efectuar tu pedido: Tlf. 935 952 368 | contacto@investigacionyciencia.es

Sigue el desarrollo de la psicología y las neurociencias

www.investigacionyciencia.es/revistas/mente-y-cerebro

Para más información y efectuar tu pedido: Tlf. 935 952 368 | contacto@investigacionyciencia.es

Contorno y dintorno de la obra cajaliana

Sobre Santiago Ramón y Cajal se ha escrito mucho desde que su obra comenzó a tener transcendencia científica y un progresivo impacto social. Investigador de la estructura histológica del sistema nervioso, sus aportaciones lograron tal nivel de relevancia que, en nuestros días, resulta casi imposible dar un paso hacia delante en la búsqueda de nuevos saberes sobre el sistema nervioso sin tener el otro pie firmemente asentado en alguna contribución suya.

Afirma Pedro Laín Entralgo en su artículo «Cajal y el saber científico» (*pág. 6*) que son dos las actitudes tópicas que suelen darse en nuestra sociedad frente a la realidad de Cajal: el desconocimiento y la beatería. Y añade que, a su juicio, ambas son dos agresiones contra esa realidad. El monográfico que la colección *Cuadernos de Mente y Cerebro* dedica a Ramón y Cajal constituye, en mi opinión, una excelente oportunidad para que un número amplio de lectores, de campos muy diversos, pueda acceder a un conocimiento sintético y rigurosamente documentado sobre la realidad y la vigencia de la obra cajaliana. Una realidad que, debido a las múltiples facetas de Cajal y a su vasta obra neurohistológica, no resulta nada fácil de abordar en su conjunto.

La relación de artículos seleccionados en el presente número está subdivida en tres grandes apartados: el Cajal científico, sus contemporáneos y sus descubrimientos y legado. Entre los autores destacan historiadores de la medicina y de la ciencia como Pedro Laín Entralgo, José María López Piñero, Helio Carpintero o José Manuel Sánchez Ron, y científicos y divulgadores como Manuel Nieto Sampedro, Juan Lerma, Gertrudis Perea, Alfonso Araque, Marta Navarrete, Klaus Stiefel, Elena Giné Domínguez, Cristina Nombela Otero y Fernando de Castro Soubriet.

A modo de preludio, la presente introducción tiene por objeto establecer el contorno y el dintorno de la obra cajaliana; esto es, la visión global y de conjunto que ofrece su extensa producción científica y el modo personal con el que Cajal aborda su propia investigación. A mi modo de ver, el conocimiento del contorno y el dintorno de su figura puede ayudarnos a una mejor comprensión del porqué de su trayectoria vital y de su presencia y vigencia en la ciencia y la sociedad de nuestros días.

La visión global de las aportaciones de Cajal nos permite distinguir tres grandes etapas en su producción científica: la primera conduce a la teoría de la neurona; la segunda consiste en la identificación y descripción de los distintos circuitos neuronales existentes en los centros nerviosos, y la tercera radica en la identificación y la descripción de patrones de degeneración y regeneración nerviosa.

En la primera etapa, las aportaciones de Cajal logran extender la teoría celular, según la cual la célula es la unidad elemental de los organismos vivos, al sistema nervioso, demostrando la individualidad de la neurona, la existencia y variabilidad de las espinas dendríticas y los tipos de terminaciones axónicas. En la segunda etapa, sus aportaciones logran identificar y establecer los diferentes circuitos neuronales de los centros nerviosos. Mediante lo que Cajal denomina el «principio de la polarización dinámica», otorga, además, a dichos circuitos una orientación funcional, explicando la transmisión nerviosa a través de cadenas de neuronas. En cada una de ellas existiría una zona receptora de mensajes, una de integración y otra de conducción y liberación de los mismos. El fruto de este trabajo ímprobo se recoge en su conocido libro *Textura del sistema nervioso del hombre y los vertebrados*, un clásico, a mi entender, a la altura de los *Principia matematica* de Newton o de *El origen de las especies* de Darwin; obras todas ellas que abren puertas hacia mundos nuevos por explorar. El libro de Cajal sigue editándose periódicamente desde hace más de cien años y constituye un volumen de referencia imprescindible en cualquier centro de investigación en sistema nervioso.

Finalmente, en la tercera etapa de su investigación, Ramón y Cajal se adentra en los procesos de degeneración y regeneración nerviosa y desarrolla incluso protocolos experimentales muy similares a los que hoy se desarrollan en ingeniería tisular. Además de llevar a cabo esta importante contribución al conocimiento de la neurona, Cajal contribuye, con algunas aportaciones pioneras, al conocimiento de la glía, sobre todo en lo que a su identificación se refiere, y al hecho de postular para ella un papel funcional más activo, distinto al de soporte, asignado hasta entonces a esas células.

La visón global o de contorno de la obra cajaliana hay que completarla analizando su modo de trabajar. Su modelo es la investigación planificada. Sus hallazgos surgen siempre de una exploración sistemática, previamente diseñada. Nada de serendipias.

Por otra parte, el proceso investigador de Cajal se sustenta en una continua innovación técnica que precede siempre a sus descubrimientos más importantes. La modificación del método de Golgi y la invención de los métodos del nitrato de plata reducido o del cloruro de oro sublimado son excelentes ejemplos de este modo de proceder. A ello se une, por último, la puesta en práctica de un modelo innovador, el método ontogenético y filogenético, que aplica a toda su obra y que en nuestros días se encuentra plenamente asumido en la investigación biomédica. Se trata de comparar las estructuras complejas del adulto con las más simples de las etapas embrionarias y las evolutivas de otras especies similares.

No puede sorprendernos que con esta serie de aportaciones, todas ellas relevantes, pormenorizadas y pioneras, Cajal sea el autor clásico más citado. Su proyección científica crece con el tiempo, y su figura se incorpora al Olimpo que forman esos grandes seres humanos que han ayudado a la humanidad a desbrozar y a entender con más claridad el mundo en que vivimos. Como Newton y como Darwin en sus respectivas áreas del saber, Cajal abrió con sus aportaciones la puerta del sistema nervioso.

En lo que concierne al conocimiento de dintorno, son las propias palabras de Cajal y algunos rasgos de su conducta los que más pueden ayudarnos a conocer cómo vivió y sintió su actividad científica e investigadora. A este respecto, Cajal se muestra en sus escritos devoto de lo que él llama la «religión del trabajo»: un trabajo serio y riguroso que busca continuamente la verdad, con comprobaciones y verificaciones constantes fruto, como antes se indicó, de una planificación exhaustiva. Lo que busca es una ciencia basada en hechos definitivos contra los que, en sus propias palabras, «ni el tiempo ni los hombres podrán nada». Cajal muestra igualmente en sus escritos una extraordinaria vocación de servicio. Y a tal efecto escribe: «La ciencia no tiene patria, pero los científicos sí». Su patriotismo es, como señala José Luis González Quirós, un patriotismo de virtud, de compromiso ético con la comunidad de la que forma parte y a la que constantemente invita a progresar y superarse. Se trata de un compromiso ético que lleva, además, al buen uso de los fondos públicos aportados por los contribuyentes. Cuando afirma: «Columbro al través de cada moneda recibida la faz curtida del campesino que sufraga nuestros lujos académicos y científicos», manifiesta la necesidad de aprovechar al máximo los recursos disponibles o, lo que es lo mismo, la necesidad de trabajar con lo que se tiene tratando de alcanzar el máximo rendimiento posible.

«Sus hallazgos surgen siempre de una exploración sistemática, previamente diseñada. Nada de serendipias»

La voluntad es, asimismo, principio motor de la obra cajaliana como por contraste refleja en su célebre frase: «No hay cuestiones agotadas, sino hombres agotados en las cuestiones». Su voluntad de superación humana y profesional tras regresar enfermo de la guerra de Cuba o la persistencia en conseguir que el gran histólogo Kölliker observase sus preparaciones y, por tanto, sus hallazgos, constituyen dos buenos ejemplos de lo arriba indicado. En el curso de su vida, Cajal puso también de relieve un claro ejercicio de solidaridad con los científicos y con la ciencia que practicaban. Su defensa, por ejemplo, en el discurso de recepción del premio Nobel, de la importancia que tiene la labor colectiva en el descubrimiento científico citando como hizo, uno por uno, a todos los colegas que con él habían contribuido al descubrimiento de la teoría de la neurona, resulta reveladora. La acogida que da en España a investigadores judíos perseguidos por el nazismo o la intercesión que hace a favor de histólogos italianos perseguidos por el fascismo es, asimismo, admirable en un hombre de más de setenta años. Y en España, el nombramiento como director del laboratorio de la Residencia de Estudiantes que Cajal facilita a Pío del Río-Hortega tras la salida de este de su laboratorio por la ruptura temporal que se produjo entre ambos, resulta igualmente encomiable.

Como se indicaba al comienzo de esta introducción, la lectura de los artículos seleccionados en la presente monografía va a permitirnos percibir la presencia y la influencia de Cajal en algunas de las áreas más novedosas en las que hoy se debate la investigación del sistema nervioso.

Pero esta presencia no es coyuntural, casual o anecdótica. En el caso de Cajal, su presencia y su vigencia son fruto de una aportación científica cardinal sobre la que pivota el conocimiento que hoy tenemos del sistema nervioso en su conjunto y que, por tanto, incide y afecta al conocimiento de todas sus particularidades. Una aportación lograda, además, humana y científicamente, desde unos valores (la búsqueda perseverante de la verdad científica, el compromiso con la sociedad y la solidaridad con la ciencia y los científicos) que pueden seguir iluminando, y para bien, a las nuevas generaciones de científicos.

Antonio Campos es catedrático de histología de la Universidad de Granada y académico de Número de la Real Academia de Medicina de España, donde ocupa el sillón Ramón y Cajal.

EN ESTE NÚMERO

2 **Presentación**
Contorno y dintorno de la obra cajaliana
Por Antonio Campos

El Cajal científico

6 Cajal y el saber científico
La mente de Santiago Ramón y Cajal no era solo de investigador, sino también de sabio. La capacidad de asombro, la interrogación constante y la disposición de cambiar de opinión si la realidad lo exige caracterizan el conocimiento cajaliano. *Por Pedro Laín Entralgo*

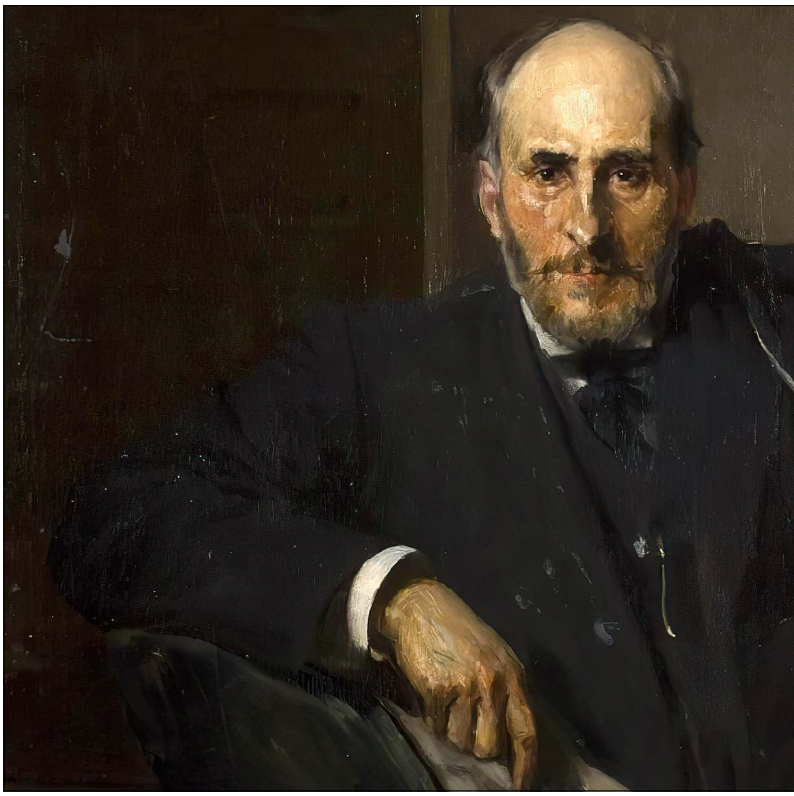
14 El punto de partida de la obra neurohistológica de Cajal
Los cuatro años en los que Cajal fue catedrático de la Universidad de Valencia coinciden con el inicio de su obra neurohistiológica. *Por José María López Piñero*

18 Cajal y la estructura histológica del sistema nervioso
La mitificación de Santiago Ramón y Cajal ha conducido a una imagen tópica basada en varios supuestos que falsean la realidad de su trayectoria científica. *Por José María López Piñero*

Cajal y sus contemporáneos

28 Las científicas «invisibles» de la escuela de Cajal
Santiago Ramón y Cajal supo rodearse de discípulos cuyos nombres pasaron a la historia de la ciencia y ayudaron a consolidar la teoría neuronal. Rescatamos del olvido a las mujeres que formaron parte de esa escuela cajaliana. *Por Elena Giné Domínguez, Cristina Nombela y Fernando de Castro Soubriet*

36 Psicología y cerebro. La tradición española
A la gran aportación española en torno al sistema nervioso, efectuada por Cajal y su escuela, la acompañan otras especulaciones originales sobre la mente y su base biológica, las cuales brotan de la creatividad científica de dos coetáneos. Luis Simarro y de Ramón Turró. *Por Helio Carpintero*

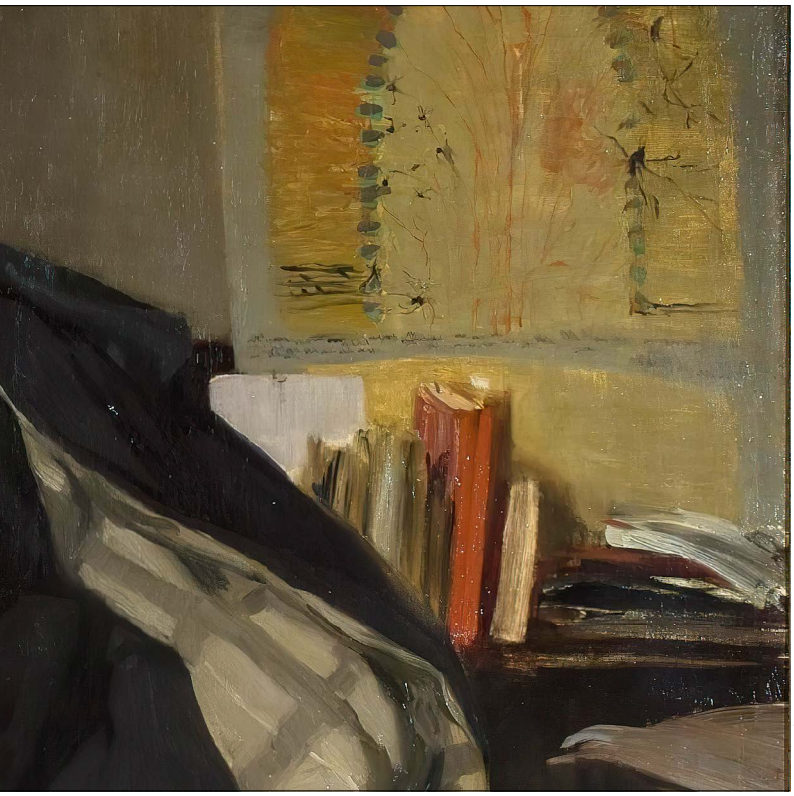


44 Charles Scott Sherrington, sinapsis y reflejos
El premio nóbel Charles Scott Sherrington abordó el funcionamiento del sistema nervioso desde una doble óptica anatómica: la neurona y la sinapsis. Ello no solo le distinguió de todos los neurofisiólogos de su tiempo, sino que le valió para apuntalar la teoría cajaliana de la neurona. *Por José María Valderas*

52 La difusión de la obra de Cajal
Una red de fieles colegas se esforzaron por hacer llegar a la comunidad internacional los resultados del histólogo hispano. Así lo revela el estudio de sus correspondencias. *Por José Manuel Sánchez Ron*

Descubrimientos y legado

58 Plasticidad neural
Para que los vertebrados se adapten a las diversas condiciones ambientales y fisiológicas resultan básicos los cambios en las conexiones del sistema nervioso, en la morfología y función de la glía y su interacción con las neuronas. En pocas palabras, se requiere plasticidad neural. *Por Manuel Nieto Sampedro*



DOMINIO PÚBLICO

68 Comunicación neuronal
El concepto de comunicación neuronal ha marcado una era de investigación científica, habiéndose establecido los mecanismos básicos que rigen la transmisión de la información que maneja el sistema nervioso. Ello ha llevado a establecer que la función cerebral está basada en la correcta labor de esta maquinaria. *Por Juan Lerma*

78 Sinapsis tripartita
Durante decenios se supuso que la neuroglía desempeñaba una simple función de soporte de las neuronas. Nuevos hallazgos indican que las células de la glía intervienen de una manera activa en el procesamiento cerebral de la información. *Por Gertrudis Perea y Alfonso Araque*

86 El ayer y hoy de los astrocitos
Santiago Ramón y Cajal desarrolló pioneras contribuciones en el estudio de la neuroglía. Las investigaciones actuales confirman sus hipótesis ahora centenarias. *Por Alfonso Araque y Marta Navarrete*

92 Las dendritas, antenas neuronales
Para recibir señales y poderlas procesar, cada neurona dispone de ramificaciones dendríticas. Su estructura constituye una auténtica filigrana y sus funciones son muy variadas. *Por Klaus M. Stiefel*

Colaboradores de este número

Asesoramiento y traducción:
Francesc Asensi: *Las dendritas, antenas neuronales*

Portada: Óleo de Raimundo de Madrazo (1906), Ateneo de Madrid, modificado por *Mente y Cerebro,* Dominio público

Mente y Cerebro

Directora editorial: Laia Torres Casas
Ediciones: Yvonne Buchholz, Anna Ferran Cabeza, Ernesto Lozano Tellechea
Director de márquetin y ventas: Antoni Jiménez Arnay
Desarrollo digital: Marta Pulido Salgado
Producción: M.ª Cruz Iglesias Capón, Albert Marín Garau
Secretaría: Eva Rodríguez Veiga
Administración: Victoria Andrés Laiglesia
Suscripciones: Olga Blanco Romero

EDITA
Prensa Científica, S.A.
Muntaner, 339 pral. 1.ª
08021 Barcelona (España)
Teléfono 934 143 344 Fax 934 145 413
e-mail precisa@investigacionyciencia.es
www.investigacionyciencia.es

Gehirn und Geist

Chefredakteur: Daniel Lingenhöhl (verantwortlich)
Artdirector: Karsten Kramarczik
Redaktionsleitung: Hartwig Hanser
Redaktion: Steve Ayan, Liesa Bauer, Katja Gaschler, Anna von Hopffgarten, Michaela Maya-Mrschtik, Daniela Zeibig
Schlussredaktion: Christina Meyberg, Sigrid Spies, Katharina Werle
Bildredaktion: Alice Krüßmann, Anke Lingg, Gabriela Rabe
Geschäftsleitung: Markus Bossle

DISTRIBUCIÓN
para España:
LOGISTA, S. A.
Pol. Ind. Polvoranca - Trigo, 39, edificio B
28914 Leganés (Madrid)
Teléfono 916 657 158
para los restantes países:
Prensa Científica, S. A.
Muntaner, 339 pral. 1.ª - 08021 Barcelona

PUBLICIDAD
Prensa Científica S. A.
Tel. 934 143 344
publicidad@investigacionyciencia.es

ATENCIÓN AL CLIENTE
Teléfono 935 952 368
contacto@investigacionyciencia.es

Copyright © 2020 Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, D-69126 Heidelberg
Copyright © 2020 Prensa Científica S.A. Muntaner, 339 pral. 1.ª 08021 Barcelona (España)

Reservados todos los derechos. Prohibida la reproducción en todo o en parte por ningún medio mecánico, fotográfico o electrónico, así como cualquier clase de copia, reproducción, registro o transmisión para uso público o privado, sin la previa autorización escrita del editor de la revista.

ISSN edición impresa: 2253-959X ISSN edición digital: 2385-569X
Dep. legal: B. 3021 – 2012

Imprime Rotimpres
Pla de l'Estany s/n - Pol. Ind. Casa Nova 17181 Aiguaviva (Girona)
Printed in Spain - Impreso en España

La mente de Santiago Ramón y Cajal no era solo de investigador, sino también de sabio. La capacidad de asombro, la interrogación constante y la disposición de cambiar de opinión si la realidad lo exige caracterizan el conocimiento cajaliano

Cajal y el saber científico

PEDRO LAÍN ENTRALGO

Hay sabios que no sienten dentro de sí la comezón de preguntarse por la consistencia y el sentido de las verdades científicas a cuyo descubrimiento han consagrado su vida; con genialidad mayor o menor se limitan a ser *chiffonniers de faits*, «traperos de hechos», como de sí mismo dijo el fisiólogo Magendie. Hay otros, en cambio, que en un momento u otro de su vida, cuando por la razón que sea dejan el trabajo cotidiano y se quedan solos consigo mismos y con su obra, se sienten íntimamente movidos a preguntarse: más allá de su formulación inmediata, ¿qué verdad y qué realidad tienen los hechos que yo he descubierto? En mi vida personal y en la vida de todos los humanos, ¿qué sentido tienen mis descubrimientos y mi esfuerzo para lograrlos? De este linaje fueron, entre otros, Claudio Bernard, MaxPlanck y Albert Einstein; de él fue también, y por modo eminente, nuestro Cajal.

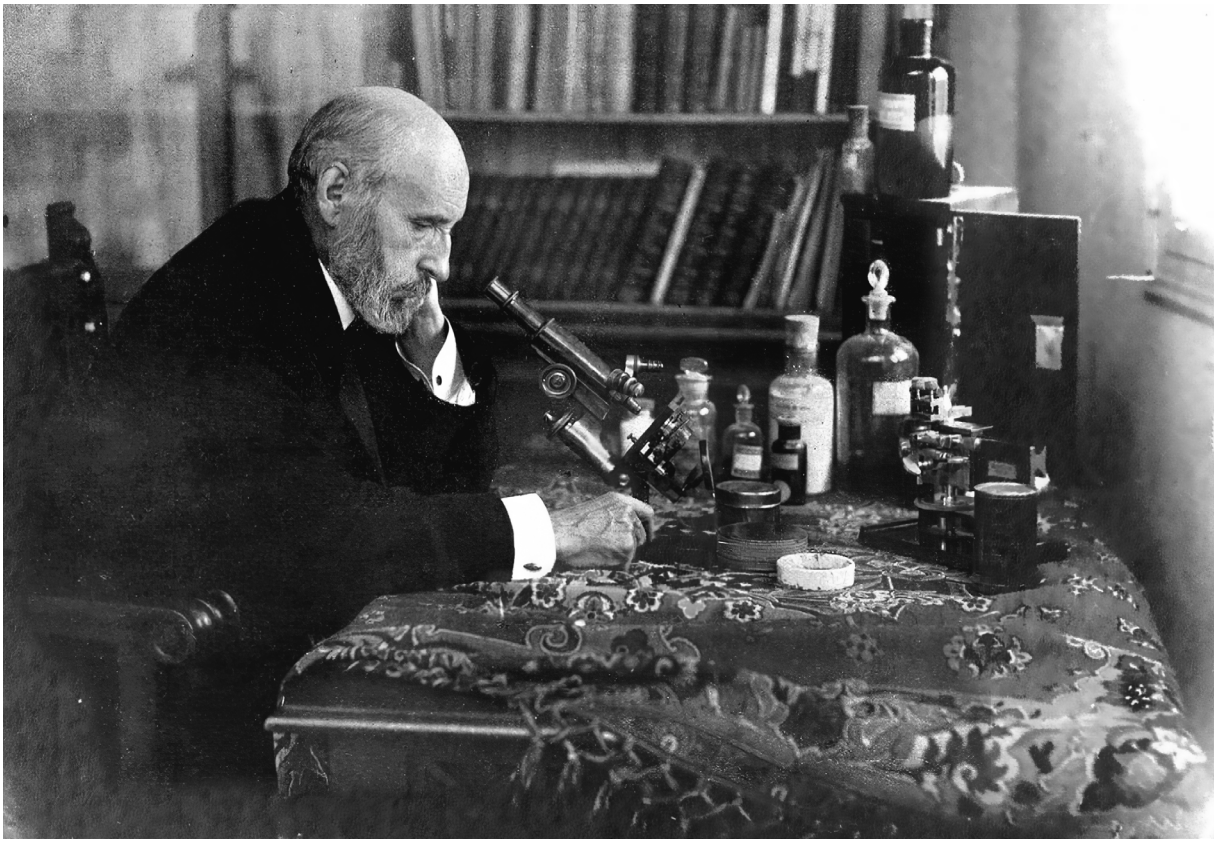
A lo largo de su fecundísima vida, Santiago Ramón y Cajal fue un incesante descubridor de hechos científicos nuevos. Más que entre todos los restantes neurólogos juntos habría descubierto, según el fehaciente testimonio del sabio italiano Ernesto Lugaro, hechos y leyes, como la que rige la transmisión intraneuronal del impulso nervioso. No pudo tener tiempo para más, se dice uno. Pero la mente de Cajal no era solo de investigador, era también de pensador, de sabio, en el más plenario sentido de esta palabra; y así, cuantas veces la vida le obligó a interrumpir por unos días su trabajo histológico, desde dentro de sí mismo se sintió movido a pensar acerca de su propio saber científico y sobre el saber científico en general. Cinco fueron las más importantes de tales ocasiones: su discurso de ingreso en la Real Academia de Ciencias (1895), que más adelante daría lugar al libro *Reglas y consejos para la investigación científica*; su discurso en el homenaje que le tributó la Universidad de Madrid cuando le fue otorgado el Premio de Moscú (1900); la conferencia con que contribuyó a la celebración nacional del tercer centenario del Quijote (1905); la definitiva composición de *Recuerdos de mi*

En síntesis: Cajal, un maestro de la ciencia

1 El tránsito del asombro a la interrogación fue en Santiago Ramón y Cajal una experiencia intelectual constante.

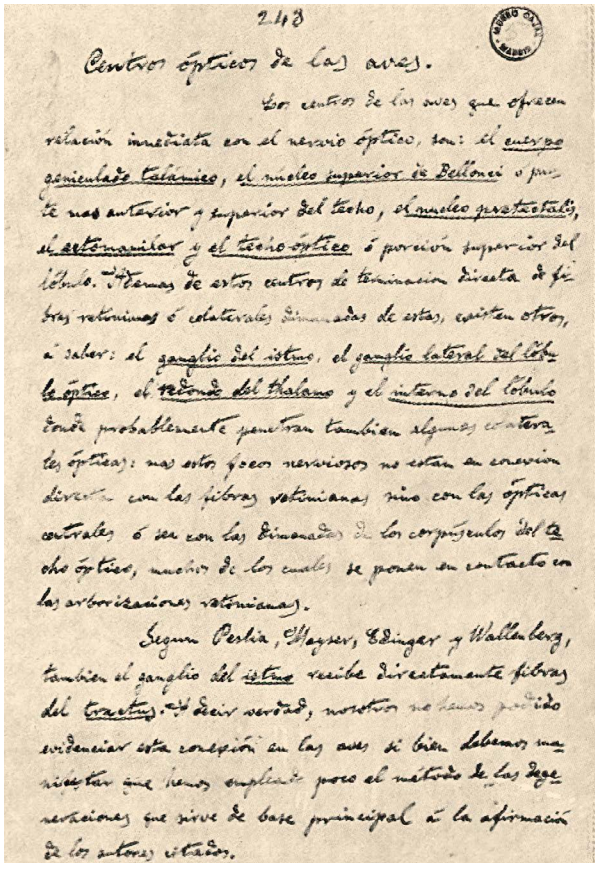
2 Veía en la hipótesis de trabajo «una interrogación interpretativa de la naturaleza» con dos dimensiones: intelectiva y operativa.

3 La lectura atenta de la obra de Cajal revela seis reglas metódicas para fomentar las hipótesis y, así, el saber científico.



TODAS LAS IMÁGENES DE ESTE ARTÍCULO: MUSEO CAJAL, MADRID

Autorretratos ante el microscopio, hacia 1920.

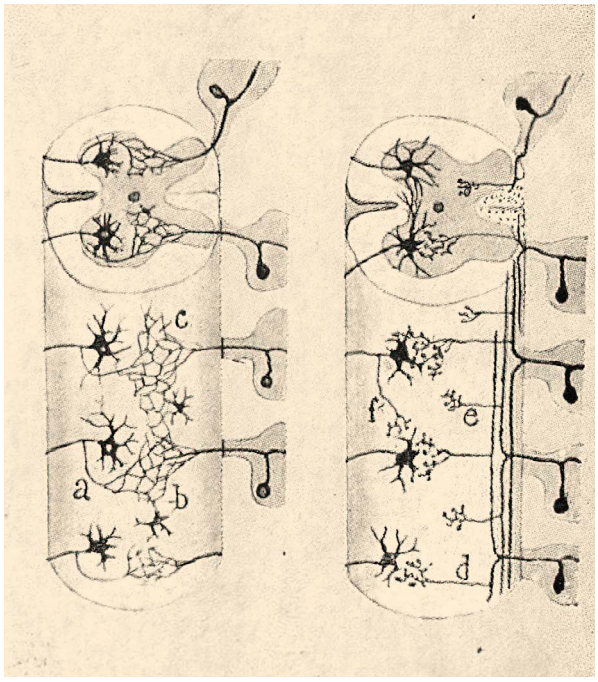


243

Centros ópticos de las aves.

Los centros de las aves que ofrecen relación inmediata con el nervio óptico, son: el cuerpo geniculado talámico, el núcleo superior de Bellonci o parte mas anterior y superior del techo, el núcleo pretectal, el ectomamilar y el techo óptico ó porción superior del lóbulo. Ramas de estos centros de terminación directa de fibras retinianas ó colaterales dimanadas de estas, existen otros, á saber: el ganglio del istmo, el ganglio lateral del lóbulo óptico, el núcleo del tálamo y el interno del lóbulo donde probablemente penetran tambien algunas colaterales ópticas: mas estos focos nerviosos no estan en conexion directa con las fibras retinianas ni con las ópticas centrales ó sea con las dimanadas de los corpúsculos del techo ópticos, nucleos de los cuales se ponen en contacto en las arborizaciones retinianas.

Segun Perlia, Mayser, Edinger y Wallenberg, tambien el ganglio del istmo recibe directamente fibras del tractus. Á decir verdad, nosotros no hemos podido evidenciar esta conexión en las aves si bien debemos manifestar que hemos empleado poco el método de las degeneraciones que sirve de base principal á la afirmación de los autores citados.



Arriba aparece una página del manuscrito del estudio *Estructura de los centros nerviosos de las aves*, que Ramón y Cajal publicó en 1888. La ilustración de abajo es un esquema de Cajal destinado a comparar la concepción de Golgi acerca de las comunicaciones sensitivo-motrices de la célula espinal con sus investigaciones.

vida (1922) y la redacción de *El mundo visto a los ochenta años* (1932).

Consideremos sinópticamente esos cinco testimonios de su pensamiento y tratemos de reducir a sistema lo que concierne a nuestra reflexión ahora: qué fue el saber científico para nuestro gran sabio. Ello nos obliga a discernir dos cuestiones sucesivas: la adquisición del saber científico por el sabio que lo conquista y la significación de ese saber, tanto para el sabio mismo como para quienes de él lo reciben.

Asombro e interrogación ante la realidad

La iniciación técnica de un trabajo científico (por ejemplo, la aplicación del método de tinción de Golgi al estudio de la textura del cerebelo, uno de los muchos que Cajal emprendió) tiene como inmediato presupuesto el ejercicio de dos actividades de la mente: el asombro y la interrogación. Vieja noción, la fundamental importancia del asombro para el descubrimiento de nuevas verdades. «Principio de la filosofía», le llama Platón. Solo «quien se asombra y duda se halla en el buen camino hacia la sabiduría», dirá Aristóteles. Tesis ambas que hoy deben ampliarse a la adquisición original de todo saber, sea este científico o filosófico.

Como para demostrar con su propia experiencia la verdad de tan venerable enseñanza, Cajal nos hace ver que toda su vida intelectual, desde su infancia en la aldea aragonesa de Valpalmas, fue una ascendente sucesión de asombros precientíficos y científicos. Al niño de Valpalmas y Ayerbe le asombran —le admiran, dice textualmente— «los esplendores del sol, la magia de los crepúsculos, las alternativas de la vida vegetal, con sus fastuosas fiestas primaverales...»; todos los aspectos, triviales para los más, del maravilloso rostro de la naturaleza. El rayo que cayó en la escuela de Valpalmas le llenó de estupor, porque le hizo advertir en el mundo cósmico, hasta entonces contemplado como «perpetuo milagro», la existencia de «una fuerza ciega e incontrastable, indiferente a la sensibilidad». Un eclipse de sol fue para él «luminosa revelación», porque se produjo exactamente cuando los astrónomos lo habían anunciado. Poco más tarde, ya en Ayerbe, su frecuente reclusión punitiva en un estrecho recinto semisubterráneo le permite descubrir en el techo, tras el asombro de percibirlas, las imágenes invertidas de la cámara oscura. «¡Cuántos hechos interesantes!», dirá más tarde, recordando la alegre indiferencia con que sus compañeros de encierro acogieron la noticia de su hallazgo: «Dejaron de convertirse en descubrimientos fecundos, por haber creído sus primeros observadores que eran cosas naturales y corrientes, indignas de análisis y meditación. ¡Oh, la nefasta inercia mental, la inadmirabilidad de los ignorantes!»

La contemplación ingenua del artificio técnico y el precoz descubrimiento, en los primeros libros escolares, de lo que la ciencia —la penetración de nuestra inteligencia en la realidad de las cosas— es para la mente

humana, son el segundo paso en la carrera de asombros que en medio de sus tan conocidas travesuras es la vida infantil de Cajal. La deflagración de la pólvora le llena de indefinible sorpresa: «Cada estallido de un cohete, cada disparo de arma de fuego eran para mí estupendos milagros». El ferrocarril, novísimo entonces en España, «fue el primero de mis asombros». El revelado de la placa fotográfica, visto por él en la elemental cámara oscura de un fotógrafo ambulante, «causóme», dice, «indecible asombro y hasta verdadera estupefacción».

Los estudios médicos pusieron ante los ojos de Ramón y Cajal una maravilla nueva, el cuerpo humano. El cadáver dejó pronto de ser objeto repulsivo para hacerse deleitoso campo de sorpresas: «Ante la imponente losa anatómica, protestaron al principio cerebro y estómago; pronto vino, empero, la adaptación. En adelante vi en el cadáver, no la muerte... sino el admirable artificio de la vida». Algo después, un amigo, ayudante de fisiología, le mostró, bajo el objetivo del microscopio, el movimiento circulatorio de los hematíes en el mesenterio de la rana. «Admiré por vez primera el sorprendente espectáculo de la circulación de la sangre», escribirá recordando tan sugestiva experiencia. Así hasta que, ya como profesor, empieza a explorar por su cuenta la inmensa variedad de los paisajes histológicos del organismo animal: «Se me ofrecía un campo maravilloso de observaciones, de gratísimas sorpresas... Comenzaba a deletrear con delectación el admirable libro de la organización microscópica del cuerpo humano», recordará luego con nostalgia. Delectación y sorpresa que llegarán a su cima ante la textura final del sistema nervioso, «esa obra maestra de la vida», y definitivamente cristalizarán en el «culto al cerebro» de nuestro máximo sabio.

De manera sucesiva han asombrado a Cajal la naturaleza, el artificio técnico, el poder de la ciencia, el cuerpo humano. Acabamos de verlo. Pero la descripción de esa ascendente escala de los asombros cajalianos no quedaría completa si no se hiciese notar en ellos la existencia de una secreta dimensión venerativa. «En el fondo de él —del mundo visible— todo es arcano, misterio y maravilla», escribe. Lo cual le llevará a hacer suya esta frase, venerativa también, de Geoffrey Saint-Hilaire: «Delante de nosotros está siempre el infinito». «No veo más que infinito por todas las ventanas», escribió Charles Baudelaire. Desde su ventana preferida, el ocular del miscroscopio, eso es también lo que con los ojos de su espíritu veía Cajal.

El sabio no llegaría a hacer ciencia si ante el espectáculo del mundo solo asombro y veneración surgiesen en su alma. La pura veneración puede engendrar pensamientos y sentimientos de índole religiosa, no ideas y saberes de carácter científico. «¡Desgraciado el que en presencia de un libro —o de un espectáculo de la naturaleza— queda mudo y absorto!», dice Cajal. Y agrega: «La veneración excesiva, como todos los estados pasionales, excluye el sentido crítico». Para que el asombro sea fuente de saber científico es preciso que rápidamente se resuelva en extrañeza y que esta se articule como interrogación.

Muy precozmente lo advirtió en sí mismo Cajal. Fue en Valpalmas, con ocasión del eclipse de sol del año 1860. He aquí las palabras con que el sabio recuerda esa infantil experiencia intelectual: «Mi espíritu flotaba en un mar de confusiones, y las interrogaciones angustiosas se sucedían sin hallar respuesta satisfactoria... El saber humano... ¿gozará del singular privilegio de comprender y vaticinar lo lejano, aquello que menos puede interesarnos desde el punto de vista de su utilidad material? Claro que estas interrogaciones —añade cautamente el autobiógrafo— no fueron pensadas en esta forma; pero ellas traducen bien, creo yo, mis sentimientos de entonces».

Los textos de Cajal , cuando recuerda y describe algunos de los pasos importantes en el curso de su larga vida científica (su trabajo sobre el mecanismo de la inflamación purulenta, el primero de los que publicó; las observaciones previas a su ruptura con el reticularismo de Gerlach y Golgi, ya en la cima de su vida; su ulterior decisión de explorar por sí mismo la textura de la corteza cerebral), muestran muy claramente cómo el tránsito del asombro a la interrogación fue en él experiencia intelectual constante. «Solo las cabezas sencillas o las ayunas de curiosidad filosófica o científica», dirá más tarde, comentando la compleja y eminente personalidad del cirujano Alejandro San Martín, «gozan del reposo y la fe. Al modo del aire en las cordilleras, en los espíritus elevados el pensamiento está en perpetua inquietud.» Luego veremos lo que esa perpetua inquietud del pensamiento fue para Cajal.

A la extrañeza y la interrogación en que se resuelve el inicial asombro del sabio da primera respuesta la idea explicativa que a título de hipótesis pronto surge en su mente. Tal respuesta, «primer balbuceo de la razón en las

El ajedrez fue el pasatiempo predilecto de Cajal. En la foto, sacada por uno de sus hijos, aparece con su amigo Federico Olóriz jugando una partida durante las vacaciones de verano de 1898 en Miraflores de la Sierra.

tinieblas de lo desconocido», dice de ella Cajal, ha recibido varios nombres. Claudio Bernard la llamó «idea *a priori*». Siguiendo al biólogo Weissmann, nuestro sabio prefiere llamarla «hipótesis de trabajo», y ve en ella «una interrogación interpretativa de la naturaleza». Forma parte de la investigación misma, como que constituye su «fase inicial», y tiene dos dimensiones principales, una intelectiva, en cuanto que, siquiera sea conjetural y provisionalmente, permite entender la realidad frente a la cual ha surgido, y otra operativa, en cuanto que incita a confirmar o a rechazar, por la vía de la observación y el experimento, la explicación que ella ofrece. «La hipótesis de trabajo y el dato objetivo están ligados por estrecha relación etiológica. Aparte su valor conceptual o explicativo, aquella entraña un valor instrumental», afirma Ramón y Cajal.

¿Cómo suscitar la aparición de hipótesis de trabajo en la mente del aspirante a investigador? Leyendo atentamente la obra de Cajal, hasta seis reglas metódicas es posible discernir: lectura atenta de lo que sobre la materia se sabe y voluntad de revivir en uno mismo el estado de espíritu por el que atravesaron quienes edificaron ese saber; constante disposición de la mente para descubrir errores y limitaciones en los hallazgos ajenos; contemplación instante y amorosa de las cosas observadas: «No basta examinar, hay que contemplar con emoción y simpatía», indica textualmente Cajal. Cuidado de dar al propio espíritu cierta formación filosófica; cultivo de la capacidad para cambiar de opinión tan pronto como la realidad lo exija; extensión metódica del campo de lo observado hacia otros análogos a él o de él homólogos. Quien así proceda no tardará en descubrir que: «No hay cuestiones agotadas, sino hombres agotados en las cuestiones», porque la naturaleza «nos reserva a todos, grandes o chicos, extensiones inconmensurables de tierras ignotas».

Atenido a su propia experiencia, Claudio Bernard afirmó: «La idea *a priori* surge en la mente del sabio con la rapidez del relámpago, como una revelación». Revelación: tal es justamente la palabra que emplea Cajal para nombrar el modo como las más fecundas y certeras hipótesis de trabajo vinieron a su espíritu. Baste un solo ejemplo: la primera intuición del máximo logro intelectual de su vida, la concepción neuronal del tejido nervioso. Aconteció en Barcelona, en 1888: «Declaro que la nueva verdad, laboriosamente buscada, y tan esquiva durante dos años de vanos tanteos, surgió de repente en mi espíritu como una revelación», explica. Una pregunta se impone: ¿De dónde y cómo surgen en la mente del sabio las fulgurantes «revelaciones» con que se inicia el descubrimiento de una nueva verdad? ¿Qué relación existe entre ellas y la vivencia del «ajá» que en sus chimpancés inventores hace tantos años describió el psicólogo Kohler? Grandes cuestiones que ahora debo limitarme a formular.

EL AUTOR

Pedro Laín Entralgo (1908-2001) fue médico, historiador, ensayista y filósofo. En 1989 recibió el Premio Príncipe de Asturias de Comunicación y Humanidades.

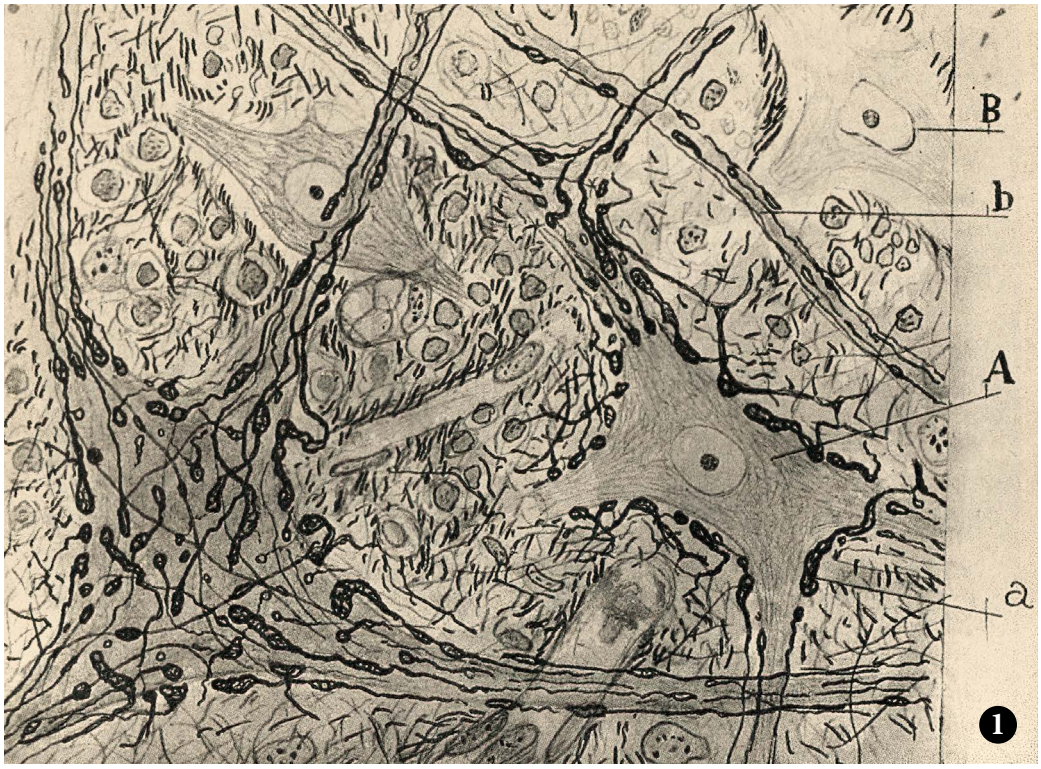
Sentido y consistencia del saber científico

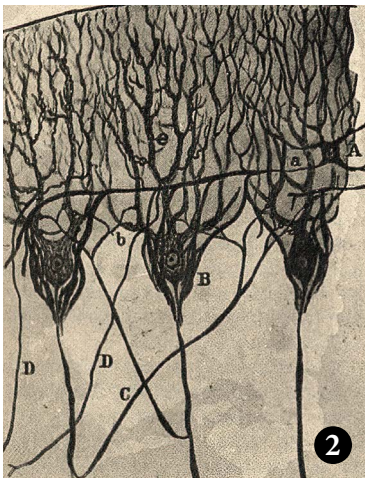
Asombro, interrogación, hipótesis de trabajo como revelación súbita; tales son las etapas iniciales de la investigación científica. Ya en posesión de una hipótesis de trabajo plausible, y mediante las técnicas operatorias que posee o inventando y aplicando otras nuevas, el investigador interroga a la realidad sobre el acierto o el error de su conjetura. En el caso de que la observación y el experimento la confirmen, eleva su hipótesis a tesis y enriquece con una verdad nueva el tesoro del saber humano.

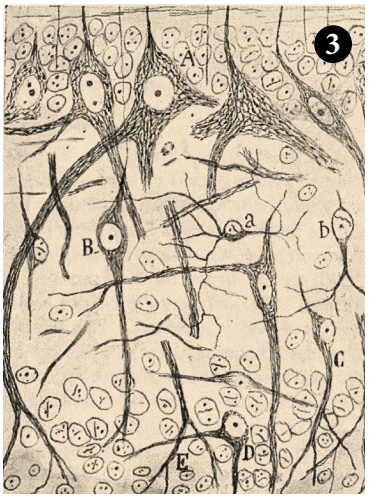
Cien veces procedió así Cajal, y el resultado fue la abundantísima cosecha de hechos e ideas con que incrementó el conocimiento morfológico y funcional del sistema nervioso. No sería pertinente aquí una enumeración de ellos; tanto menos, cuanto que el propio Cajal expuso los principales en *Recuerdos de mi vida*, y más minuciosa y sistemáticamente los registró su fiel discípulo Jorge Francisco Tello, un año después de la muerte del maestro. Yo solo quiero descubrir y mostrar el sentido y la consistencia que para nuestro sabio tuvo su propio saber y, por extensión, el saber científico en general.

Para el hombre Santiago Ramón y Cajal, ¿qué significaron las verdades por él descubiertas? Adelantaré la respuesta: con sus hipótesis de trabajo y los descubrimientos a que ellas condujeron, Cajal buscaba para su ser personal un estado más perfecto, más acabado, más alto que aquel en que existía antes de iniciar su investigación. Y con él, la relativa, pero muy real felicidad de ser más. Pero no en el sentido meramente psicológico de la expresión (el «ser más» de quien es más sabio o más hábil que otros), ni en su sentido meramente sociológico (cuando se afirma que en una sociedad «es más» el opulento que el miserable), sino en un sentido globalmente antropológico y ontológico (ser más altamente y acabadamente hombre), tal es la meta de todo aquel que en cualquier actividad aspira a la obtención de un resultado a la vez original y valioso. Nuestro problema consiste en saber cómo entendió Cajal esa mayor perfección de su ser de hombre. En tres asertos, complementariamente conexos entre sí, puede ser ordenada la respuesta.

1. El sentido más radical del saber científico consiste en levantar al que lo consigue a una más alta dignidad humana. Una satisfacción esencialmente egoísta acompaña, por tanto, a la conquista y la posesión de ese saber. Entre bromas y veras, dice Cajal en uno de sus *Cuentos de vacaciones*: «El sabio posee mentalidad eminentemente aristocrática. Los que le conocen únicamente por sus obras creen, inocentes, que trabaja para la Humanidad. ¡No tal: labora para su orgullo! El investigador ama el progreso... hecho por él».







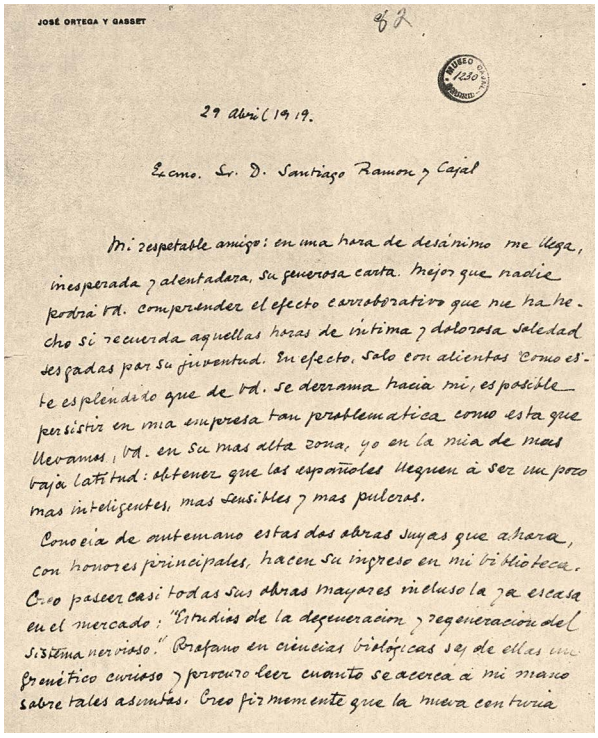
Tres de los dibujos histológicos de Cajal. Sobre estas líneas (1) se observan los plexos nerviosos pericelulares de la substancia gris reticular en el bulbo de un conejo adulto, según el método del nitrato de plata reducido. 2 muestra algunas de las arborizaciones terminales libres reveladas en el cerebelo por la técnica argéntica. En 3 ilustró las neurofibrillas de las células mitrales y en penacho del bulbo olfativo de un conejo adulto, según el método del nitrato de plata reducido.

Este medular egoísmo del investigador, existente hasta en quienes del modo más notorio se sacrifican por los demás, porque también el héroe y el santo persiguen su propia perfección, es enteramente equiparable al sentimiento del descubridor de tierras nuevas. «Estoy persuadido», declara en otro lugar, «de que la verdadera originalidad se halla en la ciencia: el afortunado descubridor de un hecho importante es el único que puede lisonjearse de haber hollado un terreno completamente virgen». Pero en el caso del sabio, ¿no tendrá más hondo sentido tal distinción? La respuesta de Cajal es tan tajante como solemne: «La nobleza del sabio consiste en ser ministro del progreso, sacerdote de la verdad y confidente del Creador... Al sabio solamente le ha sido dado desentrañar la maravillosa obra de la Creación para rendir a lo Absoluto el culto más grato y acepto: el de estudiar sus portentosas obras, para en ellas conocerle, admirarle y reverenciarle».

En sus dos últimos siglos, el mundo occidental ha alumbrado dos tipos de sabio. En el siglo XIX, el sabio-sacerdote; ese que está convencido de ofrecer a la humanidad lo que para ella debe ser último, y de procurarle, por tanto, el verdadero fundamento de su vida. En el siglo XX, el sabio-deportista; ese que, aun sabiendo que como hombre de ciencia se está moviendo en el campo de lo penúltimo, porque solo penúltimo puede ser para el hombre entero el saber científico, a este consagra su vida, incluso con sacrificio y con riesgo si esto fuese necesario.

2. Por ser como es la existencia del hombre, el plus de dignidad humana logrado por el sabio revierte necesariamente en favor de los demás humanos, aunque estos no lleguen a percibirlo. «Si prescindimos del íntimo resorte egoísta que mueve a la inteligencia investigadora y consideramos los efectos sociales de cada descubrimiento, la pretensión altruista del sabio se confirma: sus investigaciones benefician positivamente a la Humanidad.» Así sucede en la actividad amorosa: «En ciencia, como en amor, el protagonista es engañado por la naturaleza. En virtud de una ilusión irremediable, el sabio y el amante creen, tocante a sus respectivas actividades, trabajar *pro domo sua*, cuando en realidad no hacen sino obrar en provecho y gloria de la especie».

3. Situada entre la persona individual y la humanidad, la patria es la estructura de la coexistencia humana en que de modo más directo y eminente se realiza la comunicación social de la excelencia y el progreso logrados por el sabio. «Quien piensa y siente fuerte —escribía



JOSÉ ORTEGA Y GASSET

29 abril 1919.

Excmo. Sr. D. Santiago Ramon y Cajal

Mi respetable amigo: en una hora de desánimo me llega, inesperada y alentadora, su generosa carta. Mejor que nadie podría Vd. comprender el efecto corroborativo que me ha hecho si recuerda aquellas horas de íntima y dolorosa soledad pasadas por su juventud. En efecto, solo con alientos como este espléndido que de Vd. se derrama hacia mí, es posible persistir en una empresa tan problemática como esta que llevamos, Vd. en su más alta zona, yo en la mía de más baja latitud: obtener que los españoles lleguen a ser un poco más inteligentes, más sensibles y más pulcros.

Conocía de antemano estas dos obras suyas que ahora, con honores principales, hacen su ingreso en mi biblioteca. Creo poseer casi todas sus obras mayores incluso la ya escasa en el mercado: "Estudios de la degeneración y regeneración del sistema nervioso." Profano en ciencias biológicas soy de ellas un fruitivo curioso y procuro leer cuanto se acerca a mi mano sobre tales asuntos. Creo firmemente que la nueva contribución

El filósofo José Ortega y Gasset dirigió, en una carta, las siguientes palabras a Ramón y Cajal: «En efecto, solo con alientos como este espléndido que de Vd. se derrama hacia mí, es posible persistir en una empresa tan problemática como esta que llevamos, Vd. en su más alta zona, yo en la mía de más baja latitud: obtener que los españoles lleguen a ser un poco más inteligentes, más sensibles y más pulcros».

nuestro histólogo en 1898— envejece y gasta sus energías cerebrales... Pero por una compensación muy sabia, lo que el individuo gasta en labor mental propia lo benefician la especie, la raza y la nación.» Especie, raza y nación. En el pensamiento y en el lenguaje de Cajal, esos son, con la familia, los órdenes principales de la coexistencia humana.

Con la palabra especie, Cajal alude, como es obvio, a la general humanidad, al conjunto de los hombres todos. ¿Y qué es lo que la recoleta obra del sabio puede otorgar a la especie humana? Para nuestro meditabundo histólogo, cuatro bienes distintos: dignidad, holgura vital, poderío y esperanza terrena. «Lucha el sabio en beneficio de la Humanidad entera», dijo en ocasión solemne, «ya para aumentar y dignificar la vida, ora para acallar el dolor, ora para retardar y dulcificar la muerte.»

Los términos raza y nación suelen ser usados por Cajal, que vivió y se formó cuando el cansancio histórico de los españoles les hacía oponer un entre amargo y esperanzado «patriotismo de la raza» al habitual «patriotismo de la historia» o «de la tradición», con significación poco precisa y muy semejante. No puedo estudiar ahora cómo una veta sentimental, otra crítica y otra operativa se entrelazan de vario modo, a lo largo de la vida de Cajal, en la estructura de su siempre ardoroso patriotismo. Debo conformarme recordando dos textos especialmente expresivos de su constante manera de entender la vinculación entre su obra científica y su condición de español. En el discurso de respuesta al homenaje de su universidad cuando le fue concedido el Premio de Moscú, declaró con vehemencia que era permanente ideal de su alma «aumentar el caudal de ideas españolas circulantes por el mundo, granjeando respeto y simpatía para nuestra ciencia, colaborando, en fin, en la grandiosa empresa de descubrir la naturaleza, que es tanto como descubrirnos a nosotros mismos». *A patria chica, alma grande*, fue el título de ese discurso. Cinco años más tarde, toda la España culta vibró con la celebración del tercer centenario del Quijote. Se diría que, tras la enorme depresión que en tantos y tantos españoles produjo el desastre de 1898, había surgido en España una sorda necesidad colectiva de afirmar la valía insigne de nuestra máxima hazaña literaria y la alta incitación ética que en ella late. Cajal, por lo menos, la sintió con fuerza en su alma, y en una conferencia memorable nos dijo cuál debería ser la lección moral del Quijote para la España del siglo xx: el quijotismo del trabajo científico y técnico, la abnegada empresa colectiva de regenerar mediante la inteligencia y el esfuerzo la decaída vida nacional.

Ochenta años después de proclamada, sigue siendo actual esa noble consigna. Los precedentes asertos expresan el pensamiento de Cajal acerca del sentido del saber científico. Ahora bien: ese vario sentido, ¿qué consistencia real posee? Respecto de la realidad misma, la del hombre, la de todo lo existente, ¿qué es realmente el saber que el científico conquista?

Conocimiento interrogativo

A mi modo de ver, dos tesis complementarias se integran en la respuesta de Cajal. Por un lado, cuando es un hecho científico correctamente observado o una ley correctamente establecida, ese saber expresa una verdad inobjetable, y por tanto definitivamente válida. La relación por contigüidad entre las neuronas, y no por continuidad, como afirmaba el reticularismo de Gerlach y Golgi y todos admitían, fue para Cajal un hecho científico definitivo, un incontestable conocimiento de lo que para la mente humana es la realidad de una parcela de la naturaleza. Y como ese hecho morfológico, la ley de la polarización dinámica del impulso nervioso, su natural complemento fisiológico.

Por otro lado, en cuanto saber humano, y puesto que la mente del hombre es constitutivamente finita e histórica, el saber científico no es y no puede ser otra cosa que una pretensión de conocimiento de lo que las cosas realmente son; por lo cual se halla de manera intrínseca afectado de insuficiencia, es por esencia perfectible y, aunque su apariencia inmediata sea la afirmación, es en definitiva un conocimiento interrogativo, una tácita pregunta dirigida a la mente de quien lo ha formulado y

a la de los sabios y pensadores posteriores a él. En su discurso rectoral de 1933 «La autoafirmación de la universidad alemana», afirmó el filósofo Martín Heidegger que la pregunta es la forma suprema del saber humano. Llegado este a su más alto nivel, «el preguntar ya no es un previo y superable escalón hacia la verdad, sino que se convierte en la forma cimera del saber».

Sepamos entender de forma correcta este profundo pensamiento. Consideremos para ello un determinado saber científico; por ejemplo, la ley de la gravitación universal, en su primitiva forma newtoniana o en su ulterior versión einsteiniana. Pues bien: ¿Qué es en rigor saber la ley de la gravitación universal? ¿Afirmar algo de manera perfecta y definitiva? ¿Haber llegado a un conocimiento que ya no puede suscitar en el hombre pregunta alguna? De ningún modo. Para una mente de veras exigente y rigurosa, y sean cualesquiera las novedades que traiga la física futura, la formulación de ese saber lleva en su seno dos graves preguntas: ¿Cómo tiene que estar constituida la realidad del cosmos para que uno de sus modos de manifestación sea la relación cuantitativa entre fuerzas, masas y distancias que llamamos «ley de la gravitación universal»? ¿Cómo han de estar constituidas la existencia del hombre y mi propia existencia para que la realidad del cosmos se me presente según esa ley? Preguntas ambas a las que la mente humana —tal es el drama inexorable a que con sus mudanzas va dando expresión, la historia del pensamiento— nunca será capaz de dar una respuesta imperfectible y definitiva.

Veamos ahora la actitud de nuestro sabio ante este arduo problema. ¿Qué fue para Cajal su propio saber y, más generalmente, el saber científico? Cuando este se expresa como hecho bien establecido y como ley exacta, su validez absoluta y definitiva le parece incontrovertible. «El hecho histológico de primera mano, bien descrito y presentado constituye algo fija y absolutamente estable, contra lo cual ni el tiempo ni los hombres podrán nada... Soy adepto ferviente de la religión de los hechos», afirma. Frente a la fugacidad de tantas hipótesis, dice en otro lugar: «Ahí están inmutables, y desafiando a la crítica, los hechos bien observados». Su lema es el de Carlyle: «Dadme un hecho, y yo me postro ante él».

No hay duda: la confianza del hombre de ciencia en la razón humana y en la validez de los saberes adquiridos mediante ella es total y absoluta; y lo que hasta hoy no haya sido racional y científicamente conocido, mañana lo será. ¿Durará hasta el fin de su vida esa orgullosa confianza en el poder y en la firmeza de la ciencia?

En lo tocante al saber científico *stricto sensu*, dos apostillas de Cajal obligan a una respuesta negativa. La contemplación de la circulación sanguínea en el mesenterio de la rana le hizo concebir, cartesianamente, la convicción de que los fenómenos biológicos podrían ser racional y mecánicamente explicados: «En presencia de tan sublime espectáculo sentí una revelación... Parecióme que se descorría un velo en mi espíritu... Los cuerpos vivos, me dije, son máquinas hidráulicas tan perfectas, que son capaces de reparar los desarreglos causados por el torrente que las mueve, y de producir, en virtud de la generación, otras máquinas hidráulicas semejantes». Años más tarde, Cajal añadirá a esas palabras la apostilla siguiente: «Hoy no suscribiría yo sin alguna restricción este concepto de la vida. En ella... se dan fenómenos que presuponen causas absolutamente incomprensibles». Algo análogo dirá recordando sus primeras ideas acerca de la cognoscibilidad científica de la ontogenia y la filogenia del ojo y el oído: «Cuanto más estudio la organización del ojo de vertebrados e invertebrados, menos comprendo las causas de su maravillosa y exquisitamente adaptada organización». La edad le ha hecho ver más profunda y menos jactanciosamente la realidad. «Cuanto más solitario y más metido en mí mismo, más amigo de los mitos voy siendo», escribió Aristóteles cuando ya le vencía la edad. Quería decir: «Cuanto más profundo y rico es mi saber, más necesito un relato imaginativo acerca de la entera realidad de las cosas que como filósofo conozco». A su manera, ¿no fue esta la actitud de Cajal?

Más obvia se muestra la respuesta negativa cuando no es del saber científico *stricto sensu* de lo que se trata, sino de la primaria y global relación de la mente humana con la realidad. ¿No hemos oído decir a Cajal que el pensamiento está en perpetua inquietud cuando es verdaderamente fuerte la pasión de conocer? Y con Geoffroy SaintHilaire, ¿no ve siempre el infinito (esto es, algo a cuya comprensión no puede llegar nuestra mente) en todo lo que sus ojos contemplan? Filosófico o científico, el saber del hombre será siempre una pretensión nunca entera y definitivamente lograda. Cierto: la forma suprema de nuestro saber es y tiene que ser la pregunta.

Alguien dirá que la creencia en Dios, primer principio y último fundamento de la realidad, de toda realidad, puede y debe ser la respuesta definitiva a la última de las sucesivas preguntas que ante el mundo pueda el hombre formular. Ajeno a toda confesión religiosa, Cajal declaró abierta y solemnemente que a lo largo de todas sus vicisitudes intelectuales nunca dejó de atenerse a dos soberanos principios: «La existencia del alma inmortal y la de un ser supremo, rector del mundo y de la vida». Pero, por muy firme que sea, ¿puede esta creencia eximirnos de una interrogación acerca de ella misma y de lo que ella nos dice? Si no fuera así, no habría una historia de las religiones y no existiría, en el caso de la cristiana, una evolución del dogma y del pensamiento teológico. Concluiremos, pues, que todo saber científico es un aserto más o menos verdadero y más o menos profundo acerca de una parte de la realidad, limitado por dos interrogaciones, una inicial, aquella de que procede, y otra final, aquella a que conduce, determinada esta por la siempre insuficiente relación entre él y la total realidad de la parcela del mundo a que directamente se refiere. ★

Artículo publicado en *Investigación y Ciencia* n.º 98

Los cuatro años en los que Santiago Ramón y Cajal fue catedrático de la Universidad de Valencia coinciden con el inicio de su obra neurohistológica

El punto de partida de la obra neurohistológica de Cajal

JOSÉ MARÍA LÓPEZ PIÑERO

Como todas las «grandes figuras», Cajal sufre una mitificación falseada. Sigue afirmándose que fue autodidacta, a pesar de la forma emocionada y generosa en la que reconoció el magisterio de Aureliano Maestre de San Juan y de Luis Simarro. Las personalidades que se limitan a prodigarle elogios retóricos han llegado a decir, con total carencia de información, que «surgió por generación espontánea» o que fue un «milagro» en un país ajeno a la ciencia. Frente a estos tópicos triviales, la investigación histórico-médica está realizando un detenido análisis de las sucesivas etapas de su actividad científica. Los cuatro años en los que fue catedrático de la Universidad de Valencia corresponden al punto de partida de su obra neurohistológica.

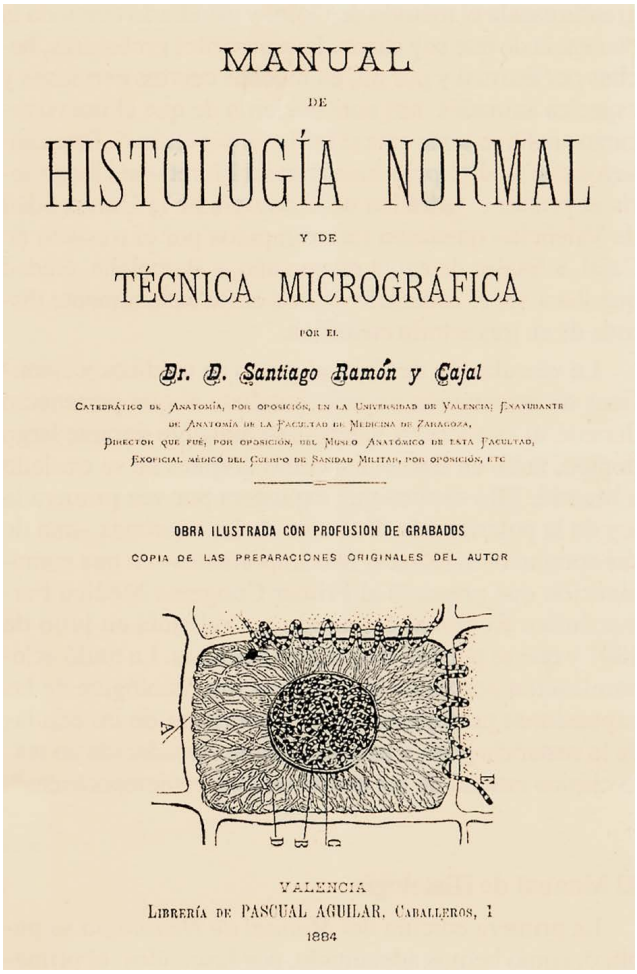
Cajal ganó el 5 de diciembre de 1883 las oposiciones a una de las dos cátedras de anatomía de la Facultad de Medicina de Valencia. La memoria que había redactado, con el título reglamentario de *Concepto, método y programa de anatomía descriptiva y general*, es indispensable para conocer las ideas que le sirvieron de base para iniciar su obra. Era ya entonces plenamente consciente de las limitadas posibilidades que ofrecía la anatomía descriptiva. Sobre unos supuestos epistemológicos todavía imprecisos, había descubierto los objetivos de otras vertientes más ambiciosas de la morfología. El conocimiento del evolucionismo y

En síntesis: Años de cátedra decisivos

1 De 1984 a 1987, Santiago Ramón y Cajal ocupó la cátedra de anatomía de la Facultad de Medicina de Valencia. Durante ese período coincidió con dos catedráticos que influirían de manera directa en el inicio de su obra: Peregrín Casanova y José Crous Casellas.

2 La memoria *Concepto, método y programa de anatomía descriptiva y general* resulta indispensable para conocer las ideas que sirvieron a Ramón y Cajal de base para iniciar su creación.

3 Cajal convirtió la ley biogenética de Casanova en uno de los principales fundamentos de su investigación neurohistológica. Pero la visita al laboratorio de Simarro marcó de forma decisiva su trayectoria científica.



MANUAL

DE

HISTOLOGÍA NORMAL

Y DE

TÉCNICA MICROGRÁFICA

POR EL

Dr. D. Santiago Ramón y Cajal

CATEDRÁTICO DE ANATOMÍA, POR OPOSICIÓN, EN LA UNIVERSIDAD DE VALENCIA; ENAYUDANTE DE ANATOMÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE ZARAGOZA, DIRECTOR QUE FUÉ, POR OPOSICIÓN, DEL MUSEO ANATÓMICO DE ESTA FACULTAD, EXOFICIAL MÉDICO DEL CUERPO DE SANIDAD MILITAR, POR OPOSICIÓN, ETC.

OBRA ILUSTRADA CON PROFUSION DE GRABADOS

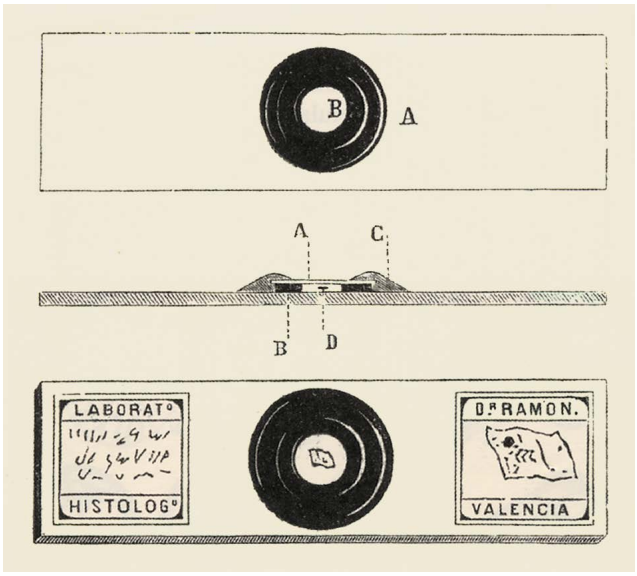
COPIA DE LAS PREPARACIONES ORIGINALES DEL AUTOR

VALENCIA

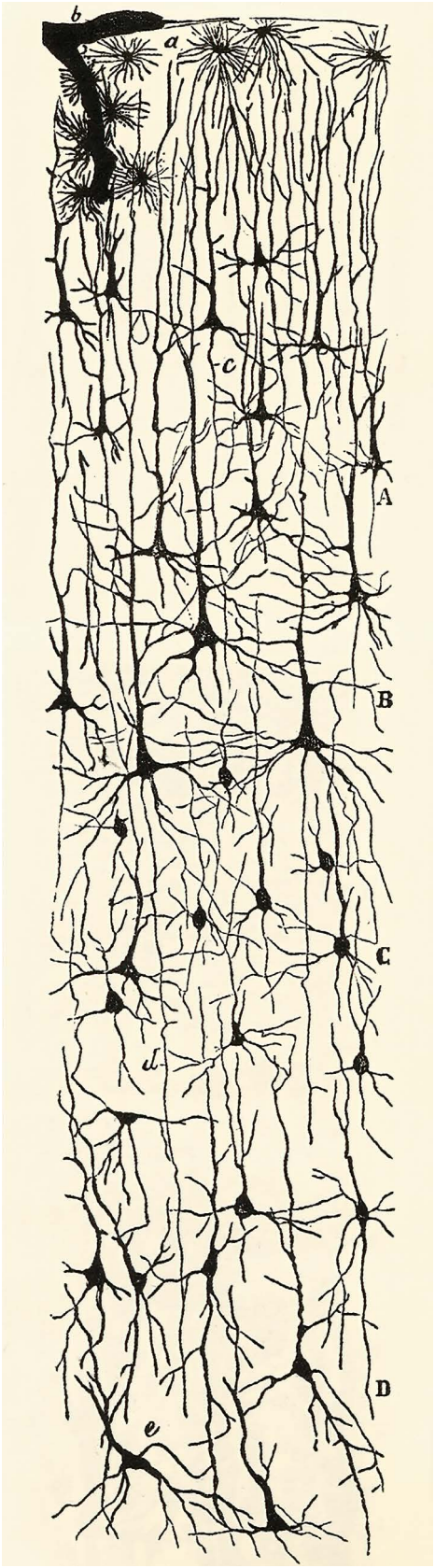
LIBRERÍA DE PASCUAL AGUILAR, CABALLEROS, 1

1884

Portada del primer fascículo del *Manual de Histología y de Técnica Micrográfica* de Santiago Ramón y Cajal (1884).



Portaobjetos con etiqueta del laboratorio de Cajal en Valencia. (Grabado del primer fascículo del *Manual,* 1884.)



«Célula piramidal superficial de la circunvolución frontal ascendente del *Cercopithecus*». (Grabado del último fascículo del *Manual*, 1888.)

AÑO IX

NUM. 205.

LA CRÓNICA MÉDICA

REVISTA QUINCENAL DE MEDICINA Y CIRUGIA PRACTICAS.

Valencia 20 de Marzo de 1886.

NOTAS DE LABORATORIO

POR EL

Dr. SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL

I.—ESTRUCTURA DE LAS FIBRAS DEL CRISTALINO

Sabido es que el cristalino se compone de dos capas de células: una anterior delgada, con elementos aplastados á modo de endotelio; otra posterior, tan espesa que constituye casi toda la lente, y formada por elementos alargados prismáticos, de sección exagonal, que por suaves transiciones en unas, por repentinas en otras especies de vertebrados, se continúan con la capa anterior. El todo está envuelto en una cápsula transparente, sin textura apreciable, la cristaloides, cubierta más espesa por delante que por detrás. Las fibras ó prismas cristalinos están provistos de núcleos en los estratos superficiales, y exentos de ellos en los profundos. Estas últimas capas ostentan elementos engranados. La estructura general del cristalino es ya de tiempo conocida: las obras clásicas de Frey, de Krause, el Manual de

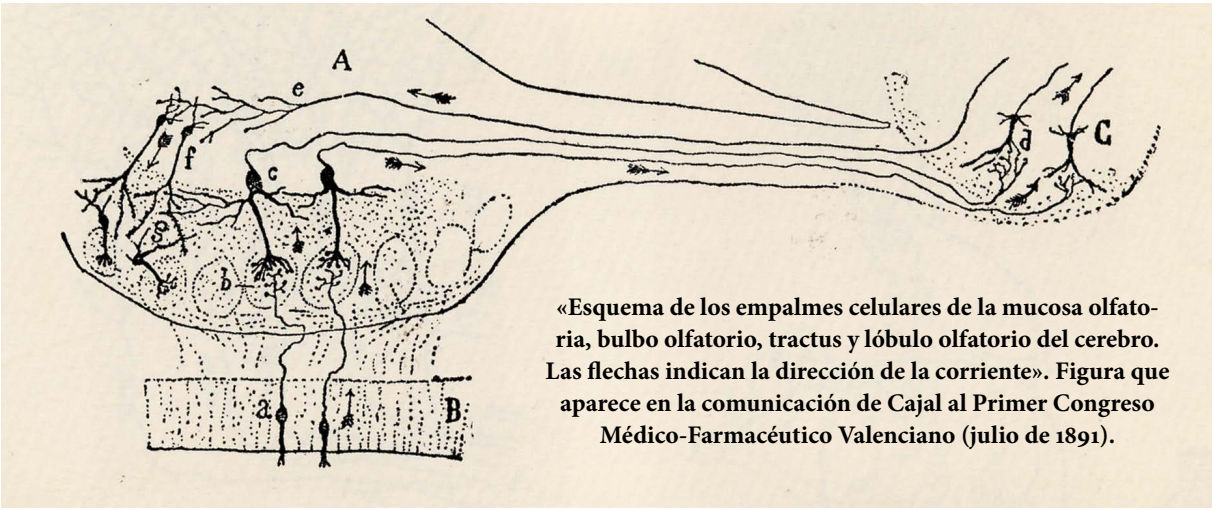
Tomo IX. 49

Página inicial de la primera de las diez «notas de laboratorio» publicadas por Cajal en Valencia (1885).

de los estudios comparados había contribuido a modificar su mentalidad, pero su interés estaba ya centrado en la histología. Su condición de fiel discípulo de Maestre se refleja en la estructuración de la anatomía microscópica que defendió en la memoria: «A pesar del orden de exposición seguido por Frey, Kölliker, Krause y otros, nosotros seguiremos el que indica el Dr. Maestre de San Juan en su tratado, por creerlo el más científico y el más lógico».

El claustro valenciano al que se incorporó era seguidor de la nueva medicina basada en la investigación experimental. Citaremos únicamente dos profesores por su relación directa con el inicio de la obra de Cajal. Peregrín Casanova, discípulo de Haeckel e introductor del darwinismo en la enseñanza morfológica española, ocupaba la otra cátedra de anatomía. En varios artículos y en el libro *La biología general* (1877) había destacado que la histología, tras una fase descriptiva, se encontraba en otra explicativa, sobre todo mediante la ley biogenética, que Cajal convertiría en uno de los principales fundamentos de su investigación neurohistológica. José Crous Casellas, catedrático de patología médica, había impartido el primer curso universitario español sobre neurociencias, cuyas lecciones recogió en un *Tratado elemental de anatomía y fisiología normal y patológica del sistema nervioso* (1878). Sus figuras sobre la médula espinal, el cerebelo y la corteza cerebral merecen ser comparadas con las ilustraciones de los trabajos de Cajal diez años después, como reflejo del decisivo avance que estos significaron. Cajal publicó su primer artículo (1884) en la revista de Crous *Las Ciencias Médicas*. La Facultad había celebrado en 1873 un «claustro en favor de la histología», que elevó una protesta al gobierno porque se hubiera dotado únicamente la cátedra madrileña de la disciplina. Se expuso que, a partir de los años sesenta, se daban prácticas obligatorias con «el uso del microscopio en las lecciones de histología» y se utilizaba el examen histopatológico de las piezas operatorias en los servicios hospitalarios de medicina interna, cirugía y ginecología. En relación con la micrografía, se destacaron los libros de dos de sus profesores: los compendios anatómicos que José María Gómez Alamá había publicado desde 1867 hasta 1872 y las monografías sobre la inflamación de León Sánchez Quintanar (1861 y 1871). Por último, se dio noticia de los laboratorios «de histología e histoquimia con los microscopios más perfeccionados». Dichos laboratorios los dirigía Elías Martínez Gil, cuya excepcional competencia técnica condujo a que fueran premiadas las preparaciones que, en nombre de la Facultad, presentó en la Exposición Universal de París (1867) y en la de Viena (1873). Cajal conocía muy bien la labor de Gómez Alamá y Sánchez Quintanar porque su padre, que estudió medicina en Valencia, los había tenido en el tribunal de licenciatura, como ha demostrado la documentación publicada por F. Vera Sempere. Ambos son ejemplos típicos de los médicos que, con su esfuerzo personal, consiguieron superar el total hundimiento de la actividad científica española durante el primer tercio del siglo XIX. En su caso, reanudaron la tradición de la cátedra de anatomía de Valencia, una de las primeras de Europa (1501), que contaba con un «microscopista clásico» de la talla de Crisóstomo Martínez (1638-c. 1694).

Plenamente integrado en este ambiente, Cajal se sintió atraído por la bacteriología, la psicoterapia y la anatomía comparada filogenética, a pesar de lo cual se dedicó a la histología. Con su proverbial tenacidad, acometió la verificación sistemática de la disciplina con observaciones micrográficas propias. La aparición de su *Manual de Histología* en ocho fascículos desde 1884 a 1888 permitió que se fuera manifestando el profundo cambio que su preparación científica experimentó a lo largo del lustro. En el primer fascículo, la orientación dominante era todavía la procedente de Maestre y de la escuela parisina de Louis A. Ranvier, aunque ya tenían cierto peso las alemanas. Estas fueron creciendo en importancia a partir de los capítulos sobre citología, que los basó principalmente en las aportaciones de Walther Flemming. En los dos últimos



«Esquema de los empalmes celulares de la mucosa olfatoria, bulbo olfatorio, tractus y lóbulo olfatorio del cerebro. Las flechas indican la dirección de la corriente». Figura que aparece en la comunicación de Cajal al Primer Congreso Médico-Farmacéutico Valenciano (julio de 1891).

fascículos, dedicados, entre otros temas, al sistema nervioso, expuso ya sus importantes hallazgos iniciales de investigador original. Publicó, además, diez «notas de laboratorio» en *La Crónica Médica* y el *Boletín del Instituto Médico Valenciano* y veintisiete capítulos de un amplio diccionario médico, también editado, como las revistas, por el grupo experimentalista valenciano al que pertenecía. Las traducciones al francés de tres «notas» fueron sus primeros trabajos publicados en el extranjero, concretamente en la revista que dirigía Wilhelm Krause.

Cajal iba muy pronto a encontrar el camino que conduciría a su gran obra científica. En 1887 fue nombrado miembro de un tribunal de oposiciones a cátedra y residió unos días en Madrid, que aprovechó para visitar los principales laboratorios micrográficos. Estuvo, por supuesto, en el de Maestre, a quien pocos meses después dejaría ciego un desgraciado accidente de laboratorio. No obstante, la visita que influyó decisivamente en su trayectoria científica, decidiéndole a consagrarse a la investigación histológica del sistema nervioso, fue la que realizó al laboratorio de Luis Simarro. «Debo a L. Simarro, el afamado psiquiatra y neurólogo de Valencia —afirmó luego en sus *Recuerdos*— el inolvidable favor de haberme mostrado las primeras buenas preparaciones con el proceder del cromato de plata, y de haber llamado la atención sobre la excepcional importancia del libro del sabio italiano, consagrado a la inquisición de la fina estructura de la sustancia gris. Merece contarse el hecho, porque sobre haber tenido importancia decisiva en mi carrera, demuestra una vez más la potencia vivificante y dinamógena de las cosas vistas».

Cajal se refería, por supuesto, a Camillo Golgi —con quien compartiría en 1906 el premio Nobel de medicina—, a su tratado *Sulla fina anatomia degli organi centrali del sistema nervoso* (1886) y a su método de impregnación cromoargéntica, primera técnica que permitió teñir de modo preciso y selectivo las células nerviosas y sus prolongaciones. «A mi regreso a Valencia decidí emplear en grande escala el método de Golgi y estudiarlo con toda la paciencia de que soy capaz. Innumerables probaturas, hechas por Bartual y por mí, en muchos centros nerviosos y especies animales, nos convencieron de que el nuevo recurso analítico tenía ante sí brillante porvenir», continúa diciendo en sus *Recuerdos*. Estos ensayos con su discípulo Juan Bartual Moret quedaron interrumpidos por su traslado, el 2 de noviembre de aquel mismo año, a la cátedra de histología de Barcelona, única que dotó entonces la organización centralista universitaria.

Cajal se mantuvo vinculado al grupo de médicos experimentalistas de Valencia en el que tan plenamente se integró. Ello explica que el año 1889 publicara en el *Boletín del Instituto Médico Valenciano* tres trabajos cruciales: «Coloración por el método de Golgi de los centros nerviosos», «Nota preventiva sobre la estructura de la médula embrionaria» y «Nuevas aplicaciones del método de coloración de Golgi». En julio de 1891 expuso por vez primera la ley de la polarización dinámica de las neuronas —una de sus aportaciones teóricas más importantes— en una comunicación al Primer Congreso Médico-Farmacéutico Valenciano, que se publicó después en sus actas. La tituló «Comunicación acerca de la significación fisiológica de las expansiones protoplasmáticas y nerviosas de las células de la sustancia gris» y se considera actualmente un texto clásico fundamental de las neurociencias. ★

Artículo publicado en *Mente y Cerebro* n.º 1

EL AUTOR

José M. López Piñero (1933-2010) fue catedrático de historia de la medicina en la Universidad de Valencia. Discípulo de Laín Entralgo, completó su formación durante varios años en institutos de la disciplina de Alemania, Suiza y Gran Bretaña. Como investigador se dedicó sobre todo a la historia de las neurociencias y a la de la medicina en la España moderna y contemporánea.

La mitificación de Santiago Ramón y Cajal ha conducido a una imagen tópica basada en varios supuestos que falsean la realidad de su trayectoria científica

Cajal y la estructura histológica del sistema nervioso

JOSÉ MARÍA LÓPEZ PIÑERO

Cajal es todo lo contrario de un «clásico» científico olvidado, tanto en España como en la comunidad científica internacional. En nuestra sociedad se ocupan continuamente de él libros, artículos periodísticos y trabajos de revistas especializadas, ha sido el tema de películas y series de televisión, tiene dedicadas calles en casi todas las poblaciones del país, se le han erigido numerosos monumentos y su mención resulta obligada en cuanto se habla de la investigación en España y de otros temas afines.

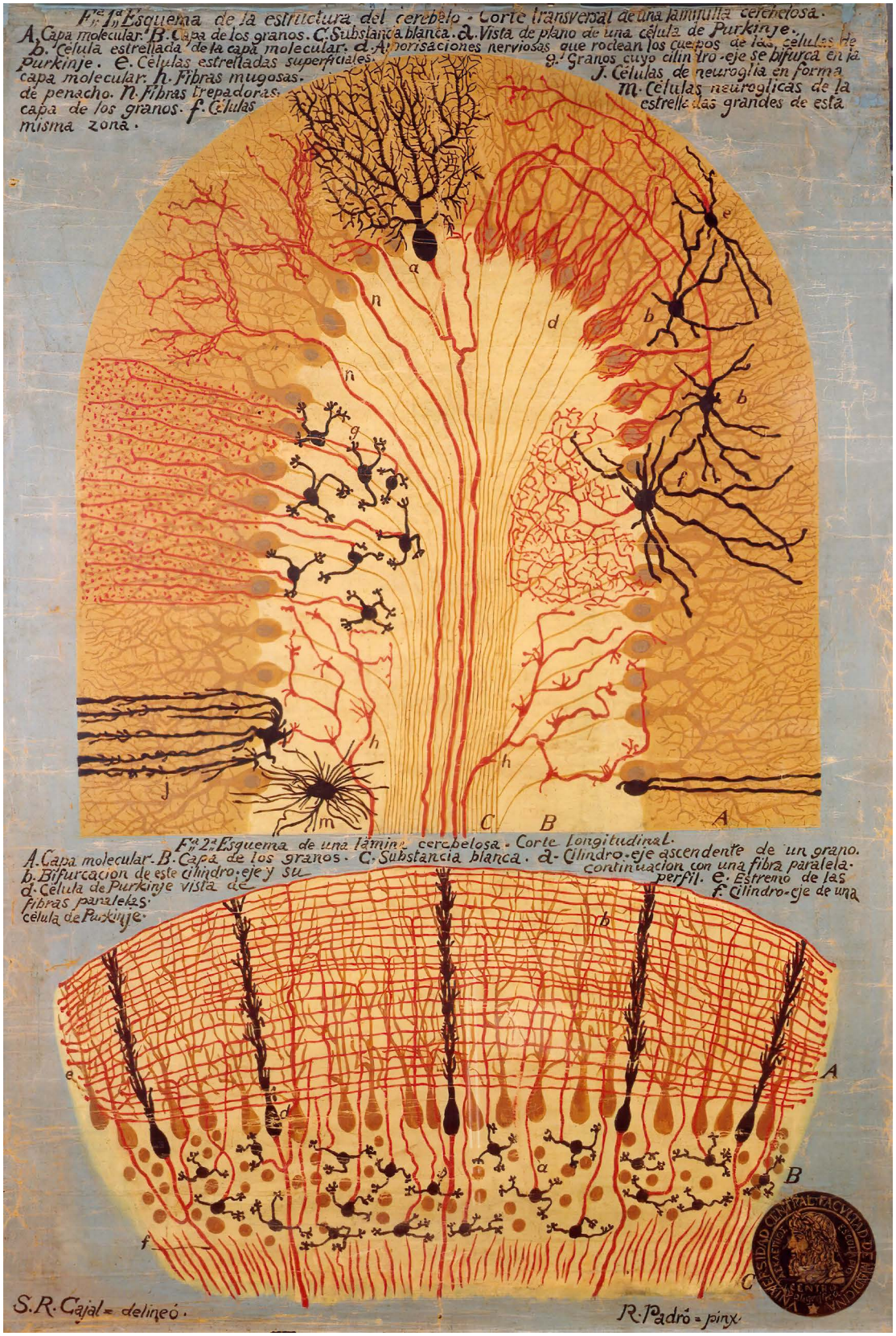
Su mitificación ha conducido a una imagen tópica del genial neurohistólogo basada en varios supuestos que falsean gravemente la realidad. Uno de ellos es que fue un investigador sin raíces en la historia científica de nuestro país, «surgido por generación espontánea», como llegó a decir Ortega y Gasset. Ello significa, por un lado, desconocer la tradición micrográfica española y, por otro, ignorar el ambiente, encabezado por Maestre de San Juan, en el que Cajal se inició en la observación microscópica. Otro de los supuestos minimiza la llamada Escuela Histológica Española, surgida en torno a la obra del gran investigador aragonés, y olvida los distintos grupos que la integraban, comenzando por no distinguir entre sus discípulos propiamente dichos y los autores influidos por él de forma menos directa.

Por otra parte, la pervivencia de la obra de Cajal en la comunidad científica internacional se debe a una razón muy clara: lo mismo que Darwin, Pasteur, Virchow, Mendel o Claude Bernard, Cajal creó uno de los modelos que hoy sirven de núcleos de cristalización a las ciencias biológicas. Concretamente, formuló el vigente en la actualidad acerca de la estructura del sistema nervioso y los mecanismos básicos de su funcionamiento.

De forma directa, la obra cajaliana constituye uno de los fundamentos de los saberes acerca de la anatomía, la fisiología y las enfermedades nerviosas y, de modo indirecto, una de las contribuciones centrales en las que se apoyan la concepción de los organismos vivos y las ciencias de la conducta. Por ello, no resulta extraño que sea una figura familiar para cualquier cultivador de las neurociencias y conocida, en mayor o menor grado, por los que se dedican a otras áreas de la biología, la medicina o la psicología.

La tradición micrográfica española

Los primeros micrógrafos españoles fueron varios miembros del movimiento *novator* que, en el último tercio del



«Esquema de la estructura del cerebelo. Cortes transversal y longitudinal de una lámina cerebelosa». Diseñada por Cajal y pintada por R. Padró, esta lámina mural se encuentra en la Biblioteca y Museo Historicomédicos, en Valencia. Cajal la diseñó con motivo de la serie de conferencias que pronunció en marzo de 1892 en la Academia de Ciencias Médicas, de Barcelona, bajo el título general de «Nuevo concepto de la histología de los centros nerviosos».

En síntesis: Saberes científicos compartidos

1 Uno de los mitos erróneos sobre Ramón y Cajal es que fue un científico «surgido por generación espontánea». Mas la tradición micrográfica española contribuyó de manera relevante en su obra.

2 Durante la fase inicial, Cajal fue un fiel seguidor de las ideas del histólogo y anatomista Aureliano Maestre de San Juan, a quien dedicó en sus memorias un expresivo recuerdo.

3 También Luis Simarro influyó de manera decisiva en la trayectoria de Cajal. Le enseñó el método de impregnación argéntica de Camillo Golgi. En 1906, Cajal recibió el Nobel junto con Golgi.

siglo XVII, introdujo en España la ciencia moderna. Destacó entre ellos el valenciano Crisóstomo Martínez, coetáneo de Malpighi, Leeuwenhoek y Hooke, el importante «microscopista clásico» de las estructuras óseas. A lo largo del siglo XVIII, la anatomía textural y la observación microscópica se cultivaron en nuestro país de modo continuado, desde los variados enfoques que expone María Luz Terrada en su monografía sobre el tema. Por el contrario, el profundo colapso que la vida científica española sufrió durante la guerra de la Independencia y el reinado de Fernando VII (1808-1833) redujo la actividad en este campo a la mera recepción libresca de las nuevas corrientes europeas.

El paso de esta asimilación puramente libresca a la recuperación de la micrografía práctica, de acuerdo con las nuevas teorías y los nuevos recursos técnicos, se inició en España en los años centrales del siglo XIX y se afianzó en la década siguiente. A dicho proceso contribuyeron notablemente personas y grupos científicos de vanguardia, situados más o menos al margen del mundo académico oficial. Aprovechando la completa libertad docente implantada por la revolución democrática de 1868, algunos de ellos fundaron instituciones privadas que contaron desde el principio con laboratorios o cátedras de anatomía microscópica. Como ejemplos típicos anotaremos el Instituto Biológico de Rafael Martínez Molina, quien fue el primero que apoyó la carrera científica de Cajal, y el Museo Antropológico de Pedro González de Velasco, en cuyo edificio se instalaría a comienzos del presente siglo el laboratorio en el que trabajaron el gran neurobiólogo y sus discípulos.

La importancia de los grupos extraoficiales no debe hacer olvidar que algunos profesores de las universidades oficiales participaron tempranamente en el esfuerzo de incorporar de modo práctico las nuevas corrientes histológicas. Sobresalió entre todos ellos Aureliano Maestre de San Juan (1828-1890), cabeza de la histología universitaria española anterior a Cajal. Maestre de San Juan se consagró a la histología a partir de 1860, fecha en la que pasó a ocupar una de las cátedras de anatomía de la Facultad de Medicina de Granada. Entre 1863 y 1867, completó su formación en diferentes laboratorios de Francia, Alemania y Gran Bretaña. Su prestigio pesó de modo decisivo en la dotación de la primera cátedra oficial española de histología en dicha facultad (1873). Nombrado titular de la misma por concurso, Maestre realizó desde ella una labor didáctica ejemplar, no solo doctrinal sino, sobre todo, práctica. En su laboratorio, tomaron contacto con las técnicas histológicas numerosos médicos españoles, entre ellos, el propio Ramón y Cajal.

De los demás cultivadores españoles de la anatomía microscópica coetáneos de Cajal que iniciaron su actividad en esta época, anotaremos únicamente la trayectoria inicial de Luis Simarro Lacabra (1851-1921). Simarro trabajó en el laboratorio micrográfico del Museo Antropológico de González de Velasco y enseñó en su Escuela Libre de Medicina y Cirugía. Más tarde, completó su formación asistiendo a los cursos y a las sesiones de la Sociedad Histológica Española fundada por Maestre. Desde 1880 a 1885 trabajó en París junto a figuras como Charcot y Magnan y se especializó en neuropsiquiatría. Fue entonces también discípulo de Ranvier, que orientó el punto de partida de su labor neurohistológica. De regreso a España, Simarro montó en Madrid un laboratorio histológico que, como vamos a ver, influyó de modo decisivo en la trayectoria de Cajal.

La obra neurohistológica de Cajal

Nacido en la aldea de Petilla de Aragón en el año 1852, Santiago Ramón y Cajal fue hijo de un cirujano rural que con grandes esfuerzos llegó a conseguir el título de médico. Su niñez discurrió en una serie de pequeñas localidades del Alto Aragón. Tras estudiar el bachillerato en Jaca y Huesca, cursó medicina en una modesta «escuela provincial» creada en Zaragoza al amparo de la libertad docente implantada por la revolución democrática de 1868. Poco después de graduarse (1873) ganó unas oposiciones a médico militar y estuvo ocho meses en el ejército que operaba en Cataluña contra los carlistas. A continuación fue trasladado a Cuba, donde participó en la guerra colonial hasta su regreso a la península, a mediados de 1875.

Recuperado del paludismo que había contraído en Cuba, la influencia de su padre, que le había ya inclinado a convertirse en médico, pesó también en su decisión de dedicarse a la docencia universitaria de la anatomía. Su primer contacto con la histología se produjo en 1877, con ocasión de cursar en Madrid los estudios de doctorado. Según el propio Cajal: «Sugestionado por las "bellas preparaciones micrográficas"» que le enseñaron Maestre de San Juan y López García, decidió dedicarse a la disciplina y, a su regreso a Zaragoza, gastó todos sus ahorros

en instalar un modesto laboratorio micrográfico. Contra lo que suele afirmarse con frecuencia, su relación con Maestre y López García no se redujo a este contacto inicial. Volvió varias veces a su laboratorio en el curso de la siguiente década y durante la fase inicial de su obra fue un fiel seguidor de las ideas de Maestre, a quien dedicó en sus memorias un recuerdo muy expresivo.

Cajal fracasó en sus primeras oposiciones a cátedra en 1880, en las que solo tuvo el apoyo de Martínez Molina, pero en 1883 ganó la de anatomía de la Facultad de Medicina de Valencia. Durante los casi cuatro años que estuvo al frente de la misma, Cajal se orientó en el mundo de la investigación. Publicó trabajos sobre diferentes tejidos, así como un *Manual de Histología*, cuyo primer fascículo apareció en 1884. Con motivo de la vacunación anticolérica de Jaime Ferrán, se ocupó también de cuestiones bacteriológicas en 1885. No obstante, acabó centrándose en la neurohistología, sobre todo después de una estancia en Madrid en 1887 como miembro de un tribunal de oposiciones. Visitó entonces los principales laboratorios micrográficos de la capital, entre ellos el de Luis Simarro, quien le enseñó el método de impregnación cromoargéntica de Camillo Golgi.

En el mismo 1887, la histología pasó del doctorado a la licenciatura. Se crearon nuevas cátedras de la materia y Cajal ocupó la de Barcelona hasta que, en 1892, fue trasladado a la de Madrid, de la que fue titular hasta su jubilación. En 1901, cuando ya era una figura de primera importancia en el mundo científico internacional, se le encargó la de dirección del Laboratorio de Investigaciones Biológicas, creado por el peso que tuvieron los premios y distinciones concedidas a su labor en el extranjero, que culminarían más tarde en la concesión del premio Nobel junto con Golgi (1906).

Reconstrucción del laboratorio de Cajal instalado en su domicilio de Valencia (1884).

Estudio novedoso de los centros nerviosos

Siendo ya catedrático de histología, primero en Barcelona (1888-1892) y después en Madrid, Cajal convirtió el método de Golgi en la primera arma técnica de su obra de investigador, sobre todo tras introducir la modificación que denominó «proceder de doble impregnación», que permitía obtener tinciones más complejas. Por otra parte, consideró como «resorte principal» y «causa verdaderamente eficiente» de sus espectaculares descubrimientos la utilización del método ontogénico, es decir, el estudio de los centros nerviosos de embriones de ave y mamíferos, en lugar de comenzar directamente con los animales adultos, como hasta entonces se había hecho.

Explicó esta alternativa con una metáfora muy expresiva: «El [medio] más natural y sencillo al parecer, pero en realidad más difícil, consiste en explorar intrépidamente la selva adulta, limpiando el terreno de arbustos, plantas parásitas, y aislando cada especie arbórea tanto de sus parásitos como de sus congéneres. [...] Mas semejante táctica resulta poco apropiada en la dilucidación del problema propuesto, a causa de la enorme longitud y extraordinaria frondosidad del ramaje nervioso, que inevitablemente aparece mutilado y casi indescifrable en cada corte [...] Puesto que la selva adulta resulta impenetrable e indefinible, ¿por qué no recurrir al estudio del bosque joven, como si dijéramos, en estado de vivero? [...] Escogiendo bien la fase evolutiva ([del embrión], las células nerviosas, relativamente pequeñas, destacan íntegras dentro de cada corte; las ramificaciones terminales del cilindroeje dibújanse clarísimas y perfectamente 1ibres; los nidos pericelulares, esto es, las articulaciones interneuronales, aparecen sencillas, adquiriendo gradualmente intrincamiento y extensión; en suma, surge ante nuestros ojos, con admirable claridad y precisión, el plan fundamental de la composición histológica de la sustancia gris».

Sobre estas bases, Cajal se dedicó a la investigación, «no ya con ahínco, sino con furia». Su actividad científica durante 1888 y 1889 fue tan intensa que, para dar a conocer sus trabajos, además de enviar artículos a diferentes publicaciones periódicas, tuvo que editar a su costa una *Revista Trimestral de Histología Normal y Pa-*

tológica, de la que únicamente aparecieron tres números. Sin embargo, los diez trabajos que publicó en ella abrieron una nueva etapa en el conocimiento de la estructura del sistema nervioso.

En el trabajo que inició dicha serie, titulado «Estructura de los centros nerviosos de las aves», Cajal demostró por vez primera con datos inequívocos que las ramificaciones de las neuritas no acaban en la sustancia gris en una red difusa, sino mediante arborizaciones libres. Lo consiguió, en concreto, al estudiar el axón de las llamadas células estrelladas pequeñas de la capa molecular del cerebelo. A esta observación crucial añadió, tres meses después, otros dos hallazgos de parecida importancia, en el artículo «Sobre las fibras nerviosas de la capa molecular del cerebelo»: el primero fue el descubrimiento del axón de los granos, diminutas células de la corteza cerebelosa, que se divide a diversas alturas en ángulo recto, produciendo unas larguísimas proyecciones, que denominó fibras paralelas por discurrir paralelamente al sentido de la circunvolución cerebelosa; el segundo, el de las fibras trepadoras que, procedentes de los ganglios de la protuberancia, cruza sin ramificarse las capas de los granos para contactar con las células de Purkinje, elementos de grueso soma piriforme descritos por este gran histólogo checo en 1838. Ambos hallazgos volvieron a confirmar que la transmisión de los impulsos nerviosos se hacía por contacto, desmintiendo de modo terminante la teoría reticular.

Casi simultáneamente, en dos trabajos aparecidos en mayo y agosto de 1888, Cajal consiguió también reducir a los nuevos supuestos la estructura de la retina, que continuaría después investigando varios años hasta la aparición de su clásica monografía sobre el tema, primero en francés (1892) y luego en alemán (1894). El tercer territorio en el que demostró la individualidad de las células nerviosas y la terminación por contacto de sus prolongaciones fue la médula espinal, en la que concentró sus esfuerzos durante 1889.

Cajal se preocupó inmediatamente de difundir a nivel internacional los resultados de sus investigaciones, con clara consciencia de que no bastaba enviar ejemplares de su revista o separatas de sus artículos a destacadas figuras científicas europeas. Por ello, a finales de 1889 y comienzos de 1890, publicó traducciones francesas de tres trabajos suyos donde exponía los hallazgos más importantes que había conseguido sobre la estructura del cerebelo, la retina y la médula espinal. Sin embargo, la acogida que tuvieron estas publicaciones no pudo ser más decepcionante. La condición marginal de la actividad científica española en la biomedicina europea de la época y también las dificultades que la mayoría de los histólogos habían tenido al utilizar el método de Golgi contribuyeron, sin duda, a que los trabajos de Cajal fueran inicialmente recibidos con desconfianza. No obstante, la principal dificultad residía en la misma importancia de sus descubrimientos y en el hecho de que contradijeran las ideas generalmente admitidas.

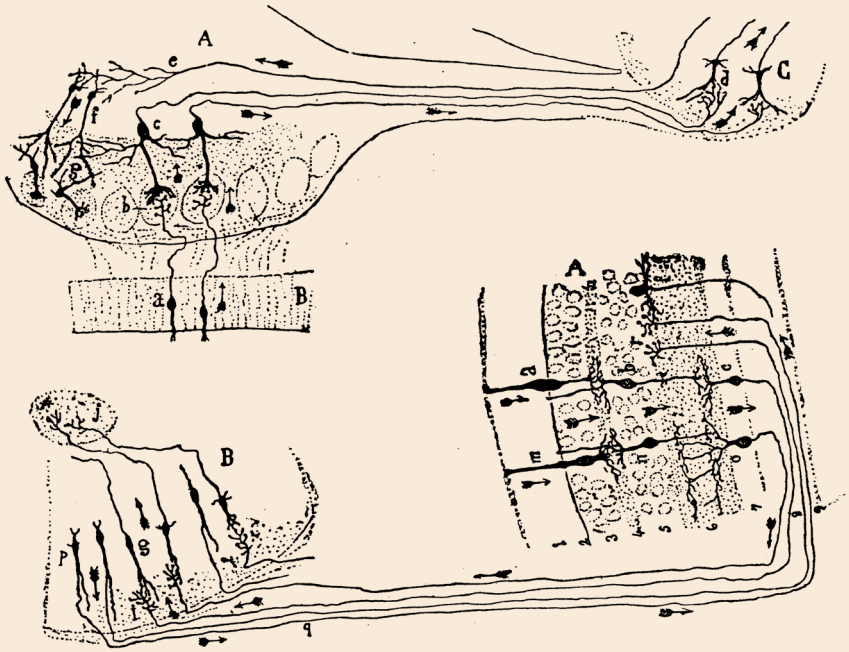
Para superar dicha desconfianza, Cajal decidió aprovechar el congreso que la Sociedad Anatómica Alemana iba a celebrar en Berlín a comienzos de octubre de 1889, mostrando en él las preparaciones más demostrativas de sus descubrimientos. En dicho congreso, tras la lectura y discusión de las ponencias y comunicaciones orales, se dedicó un día a las demostraciones prácticas, sección en la que estaba inscrito. Según el testimonio de Van Gehuchten, Cajal estaba solo, «no suscitando en torno suyo sino sonrisas incrédulas. Todavía creo verlo tomar aparte a Kolliker, entonces maestro incontestable de la histología alemana, y arrastrarlo a un rincón de la sala de demostraciones, para mostrarle en el microscopio sus admirables preparaciones y convencerle al mismo tiempo de la realidad de los hechos que pretendía haber descubierto. La demostración fue tan decisiva que, algunos meses más tarde, el histólogo de Wurzburgo confirmaba todos los hechos afirmados por Cajal».

El escepticismo inicial de Kölliker se convirtió en vivo interés cuando observó las clarísimas imágenes de las preparaciones del aragonés y este le explicó —según anota en sus *Recuerdos*— «en un francés chabacano, menuda y pacientemente, todos los pequeños secretos de manipulación de la reacción cromo-argéntica». Inmediatamente después, Kolliker realizó una serie de trabajos de confirmación, utilizando la técnica de la doble impregnación, que le hicieron abandonar la teoría reticular y aceptar plenamente las concepciones de Cajal. Los dos primeros, dedicados al cerebelo y la médula espinal, aparecieron en 1890 en su propia revista, una de las más influyentes de la morfología de la época.

Kolliker se encontraba entonces en la cumbre de su prestigio científico, tras casi medio siglo de ejemplar dedicación a la investigación histológica. Su *Handbuch der Gewebelehre des Menschen* («Manual de histología humana»), cuya edición original apareció en 1852, el mismo año del nacimiento de Cajal, fue el primer trata-

EL AUTOR

José M. Lopez Piñero (1933-2010) fue catedrático de historia de la medicina en la Universidad de Valencia. Discípulo de Laín Entralgo, completó su formación durante varios años en institutos de la disciplina de Alemania, Suiza y Gran Bretaña. Como investigador se dedicó sobre todo a la historia de las neurociencias y a la de la medicina en la España moderna y contemporánea.



Ilustraciones de la comunicación al Congreso Médico Farmacéutico Regional celebrado en Valencia en 1891, en la que Cajal expuso por vez primera la ley de la polarización dinámica de las neuronas.

do moderno de la disciplina. En consecuencia, no resulta extraño que su terminante respaldo a las contribuciones del investigador español pesara decisivamente en la trayectoria científica de este.

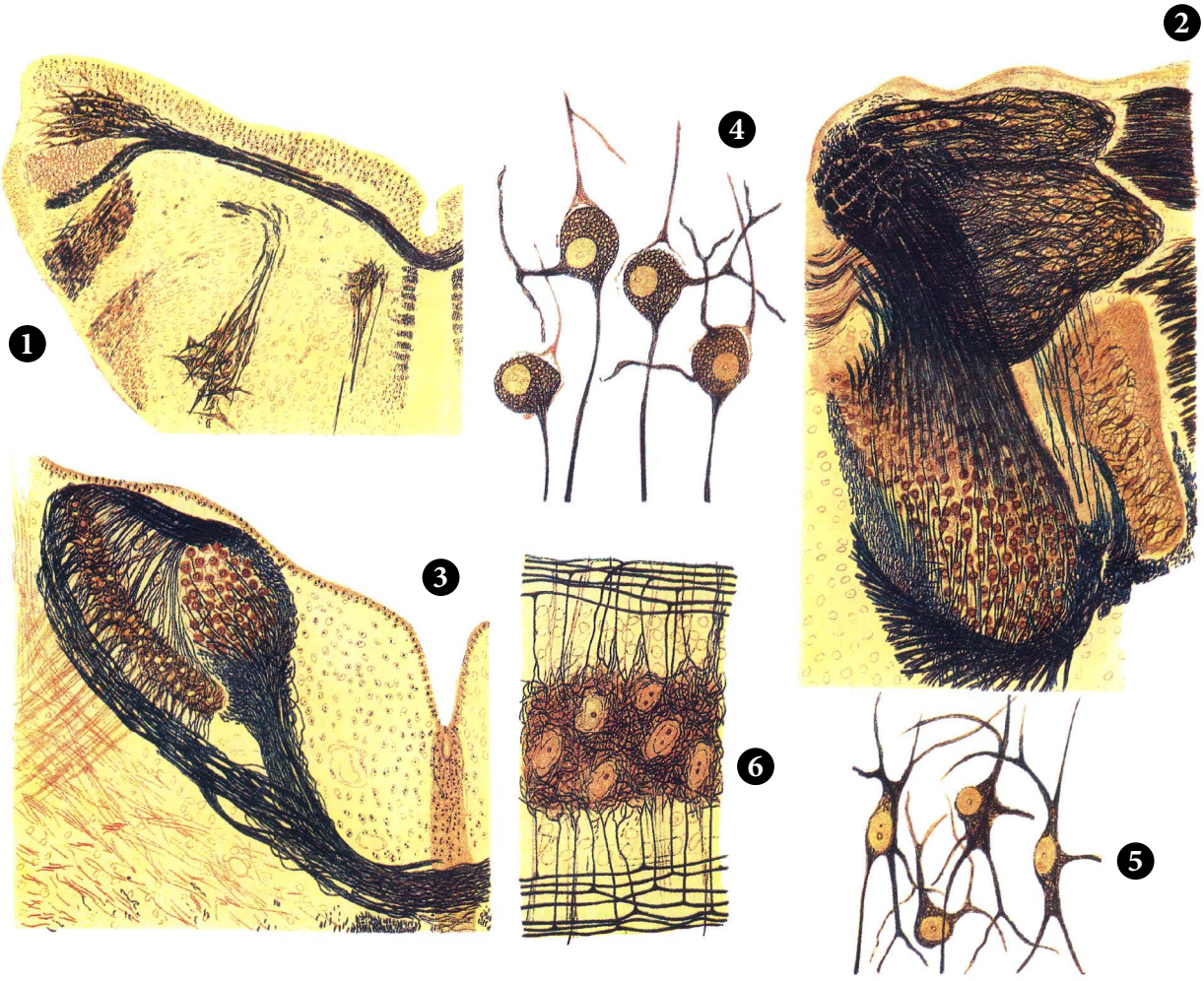
Poco después que Kolliker, casi todas las grandes figuras de la neurohistología europea asimilaron los hallazgos de Cajal y aceptaron su nueva concepción de la estructura del sistema nervioso. Estimulado por la acogida que su labor estaba obteniendo, Cajal trabajó de modo casi frenético durante 1890, año en el que publicó nada menos que diecinueve artículos, seis de los cuales aparecieron en francés en diferentes revistas morfológicas europeas. Entre otras aportaciones de menor interés, expuso en ellos sus primeras investigaciones sobre el cerebro de los mamíferos, la demostración de que la estructura de las vías olfatorias se ajustaba a la teoría de la neurona y, sobre todo, una serie de observaciones acerca del desarrollo embrionario de las células y las fibras nerviosas de la médula espinal y el cerebelo.

Polarización dinámica

Durante 1891 y los primeros meses de 1892, Cajal continuó realizando trabajos de carácter analítico, principalmente sobre la retina, el cerebro y los ganglios simpáticos. Formuló también entonces la ley de la polarización dinámica de las neuronas (una de sus aportaciones teóricas más perdurables) y ofreció una síntesis de su concepción de la estructura del sistema nervioso que alcanzó difusión internacional.

El problema de la dirección del impulso nervioso dentro de la neurona lo había examinado ya con anterioridad, pero no llegó a una formulación doctrinal madura hasta 1891, cuando dispuso de sólidas series de datos en que basarla y bajo el estímulo de un comentario de Van Gehuchten a sus opiniones sobre la materia. La expuso por vez primera en una comunicación que presentó al Primer Congreso Médico-Farmacéutico Regional celebrado en Valencia en julio de dicho año y que se publicó después en sus *Actas*. La tituló «Comunicación acerca de la significación fisiológica de las expansiones protoplasmáticas y nerviosas de las células de la sustancia gris» y es actualmente considerado un texto clásico crucial de las neurociencias contemporáneas. El propio Cajal también le concedió gran relieve dentro de su trayectoria científica y resumió la teoría de la polarización dinámica que se defiende en ella de la siguiente forma: «La transmisión del movimiento nervioso tiene lugar desde las ramas protoplásmicas hasta el cuerpo celular, y desde este a la expansión nerviosa. El soma y las dendritas representan, pues, un aparato de recepción, mientras que el axón constituye el órgano de emisión y repartición».

La síntesis a la que nos hemos referido la ofreció Cajal en una serie de conferencias que pronunció en marzo de 1892 en la Academia de Ciencias Médicas, de Barcelona, bajo el título general de «Nuevo concepto de la histología de los centros nerviosos». Su texto apareció originalmente en varios números de la *Revista de Ciencias Médicas de Barcelona* y luego fue reunido en un folleto. Casi inmediatamente se publicó una traducción alemana por iniciativa de His y con un prefacio suyo. Poco después lo hizo una traducción francesa, precedida de un prólogo de Mathias Duval, que tuvo tal éxito que se agotaron en un trimestre dos copiosas ediciones. El traductor fue en este caso León Azoulay, el mismo que se encargaría dos décadas después de la versión de la *Textura del sistema*



Entre los numerosos trabajos que Cajal y sus discípulos realizaron con el método del nitrato de plata reducido, que permite ver la estructura interna de las células nerviosas, figura el dedicado a los ganglios terminales del nervio acústico de las aves (1908), al que corresponde este grabado. Dibujado, como de costumbre, por el propio Cajal, es una de las más bellas cromolitografías que aparecieron en su revista: 1. Corte frontal de la región acústica bulbar de un embrión de pollo de seis días. 2. Corte frontal de ganglios cocleares de un gorrión de quince días. 3. Corte frontal de ganglios acústicos de un gorrión de quince días. 4. Neuronas del núcleo de grandes células. 5. Células estrelladas procedentes de la región cefálica de dicho núcleo. 6. Detalles de plexos terminales en el foco laminar.

nervioso, la principal obra de Cajal. La acogida que tuvo esta primera síntesis fue uno de los factores que más pesaron en su decisión de escribir el gran tratado.

En 1892, el mismo año de su traslado a Madrid, apareció la versión francesa del principal estudio monográfico que Cajal dedicó a la retina. Fue publicado por la revista belga *La Cellule* con el título de *La rétine des vertébrés* e incluía, ampliados e ilustrados con nuevas figuras, todos los hallazgos sobre el tema que había ido dando a conocer hasta entonces en artículos en castellano. Durante sus primeros cinco años de estancia en la capital continuó investigando con el método de Golgi la estructura de otras zonas de sistema nervioso. El resultado general fue comprobar, en todas ellas, la teoría de la neurona —es decir, el contacto entre somas y arborizaciones nerviosas—, así como la ley de la polarización dinámica. En 1896, un año en el que se dedicó de manera particularmente intensa al trabajo de laboratorio, comenzó a utilizar el método de Ehrlich, técnica que permite teñir en vivo, o casi en vivo, las fibras y células nerviosas. Con las imágenes clarísimas de color azul intenso que obtuvo aplicándolo, consiguió contrarrestar la desconfianza de algunos histólogos escépticos que habían insinuado la posibilidad de que algunas tinciones con el cromato de plata fuesen «artefactos».

Trabajos teóricos

Redactó también entonces algunos trabajos de carácter teórico, el más importante de los cuales fue la comunicación *Consideraciones generales sobre la morfología de la célula nerviosa*, que envió al Congreso Internacional de Medicina celebrado en Roma en 1894. Su tesis central es que la ontogenia (o desarrollo embrionario) del sistema nervioso reproduce de modo abreviado, con algunas

simplificaciones y saltos, su filogenia (o desarrollo evolutivo de las especies). Se trata, por lo tanto, de una aplicación directa de la ley biogenética fundamental, núcleo de la morfología darwinista.

Cajal afirmó que, a lo largo del desarrollo filogénico de los vertebrados, se advierte siempre la presencia simultánea de un sistema nervioso sensorial y otro cerebrocortical, perfeccionándose este último no solo por extensión sino por diferenciación estructural y morfológica de sus elementos. De acuerdo con este modelo de progreso morfológico, «la excelencia intelectual [...] no depende de la talla o caudal de las neuronas cerebrales, sino de la copiosidad de sus apéndices de conexión, o en otros términos, de la complejidad de las vías de asociación a cortas y a largas distancias». Tres años más tarde, reelaboró este modelo evolucionista en un artículo titulado «Leyes de la morfología y dinamismo de las células nerviosas», en el que expuso, además, una nueva formulación de la ley de la polarización dinámica de las neuronas.

El propio Cajal consideró en su madurez que, en estos trabajos teóricos, «la elaboración especulativa sigue muy de cerca al hecho de observación» y que los modelos que defienden corresponden a «legítimas inducciones o hipótesis plausibles». En cambio, se arrepintió de otro artículo suyo de 1895 sobre «el mecanismo histológico de la asociación, ideación y atención», al que llamó «aventuradísima lucubración en la que campea, muy a su sabor y talante, la loca de la casa».

La obra de Cajal, que había ya alcanzado amplia difusión y prestigio en los ambientes científicos del continente europeo, recibió en 1894 el reconocimiento formal de la comunidad científica británica. A comienzos de dicho año fue invitado a pronunciar la Conferencia Croonian por la Real Sociedad de Londres. En dicha ciudad se hospedó en la casa de Charles Scott Sherrington, que estaba entonces iniciando la labor de investigación que lo convertiría en la máxima figura de la neurofisiología del siglo xx. Sus aportaciones fisiológicas se basaron de modo sistemático en la obra de Cajal acerca de la estructura del sistema nervioso, hasta el punto de que varios términos hoy generalmente utilizados para designar algunas de las concepciones básicas del histólogo aragonés fueron neologismos acuñados por él. El más importante, el de sinapsis, lo propuso inicialmente en 1897, al resumir las ideas de Cajal acerca de la conexión por contacto y no por continuidad entre las células nerviosas.

En su madurez, Sherrington reconoció el apoyo de la neurofisiología en la obra de Cajal: «¿Sería mucho decir que fue el anatómico del sistema nervioso más grande que se ha conocido? Durante mucho tiempo, esa materia fue el tema favorito de los mejores investigadores; antes de Cajal se hicieron descubrimientos, pero estos a menudo dejaban al médico más confuso que antes, aumentando el desconcierto. Cajal, en cambio, hizo posible, incluso para un bisoño, reconocer con una ojeada la dirección que toma la corriente nerviosa en la célula viva y en la cadena compleja de células nerviosas. Resolvió de una vez el gran problema de la dirección de las corrientes nerviosas en su recorrido a través del cerebro y la médula espinal...».

En su Conferencia Croonian, Cajal resumió sus hallazgos e ideas en francés, con el título de *La fine structure des centres nerveux*. Como solía hacerse con los invitados a esta conferencia, fue nombrado doctor *honoris causa* por la Universidad de Cambridge. La ceremonia de investidura se hizo de acuerdo con la devoción inglesa por lo tradicional. El elogio del nuevo doctor pronunciado en latín por el *orator* terminó con un juego de palabras en honor de las tinciones argénticas de Cajal: el poeta hispanorromano Marcial, nacido también en Aragón, ya había «aprendido por experiencia que en la vida no puede hacerse casi nada sin plata» («*expertus didicit fere nihil in vita sine argento posse perfici*»).

Sistema nervioso humano y de los vertebrados

En 1897, Cajal inició la publicación, por una parte, de la *Revista Trimestral Micrográfica* y, por otra, del gran tratado *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados*. La primera se convirtió desde entonces en el principal medio que fue dando a conocer su labor de investigación personal y la de su escuela. Apareció hasta 1901, fecha en la que fue continuada por *Trabajos de Laboratorio de Investigaciones Biológicas* de la Universidad de Madrid, que se editó con presupuesto oficial a partir de la fundación del centro de este nombre. La *Textura del sistema nervioso* fue su libro más importante: «mi obra magna».

El proyecto de redactar este libro, tal como adelantamos, fue en buena parte consecuencia de la extraordinaria acogida que tuvieron las ediciones castellana, alemana y francesa de su síntesis de 1892. Concibió entonces el proyecto de «escribir un libro extenso donde se estudiara sistemática y minuciosamente la textura del sistema nervioso de todos los vertebrados y se diera cuenta, con los necesarios desarrollos, de la totalidad de mi obra científica». La *Textura del sistema nervioso del hombre y los vertebrados* —principal aportación de nuestro idioma a los grandes textos clásicos de la ciencia contemporánea— fue publicado en Madrid, entre 1897 y 1904, por la Imprenta y Librería de Nicolás Moya, una de las empresas editoras de libros médicos más importantes de la España de la época. Consta de dos volúmenes, el primero de casi seiscientas páginas y el segundo de más de mil doscientas. Como muchos otros textos científicos de este período, entre ellos el *Manual de Histología* del propio Cajal, fue apareciendo por fascículos desde 1897 a 1904. Cinco años después de esta última fecha comenzó a publicarse en París la traducción francesa de la gran obra de Cajal, con el título de *Histologie du systeme nerveux de l 'homme et des vertébrés* (1909-1911). Se trataba de un texto «revisado y puesto al día por el autor», que tradujo León Azoulay, quien ya había vertido al francés otras obras del

neurohistólogo aragonés, como sabemos. La principal novedad técnica en el lapso de tiempo transcurrido entre ambas ediciones fueron los llamados métodos de tinción neurofibrilares. De su aplicación proceden fundamentalmente los cambios, casi siempre adiciones, que introdujo Cajal en la edición francesa.

En esta colosal síntesis de neurohistología comparada, Cajal continuó fiel a los supuestos básicos de la morfología evolucionista, desarrollando las formulaciones a las que hemos aludido al comentar sus trabajos teóricos anteriores. Como en el caso de John Hughlings Jackson —creador de otro de los paradigmas de las neurociencias de nuestro siglo— la fuente intelectual básica del evolucionismo de Cajal es la obra de Herbert Spencer. Entre las ediciones de sus libros que cita figuran, por supuesto, las traducciones castellanas de Miguel de Unamuno.

La degeneración de los nervios

Cuando terminó la publicación de su gran obra *La textura del sistema nervioso*, en 1904, Cajal había alcanzado brillantemente la meta que se había propuesto con el examen sistemático de todos los territorios nerviosos con el método de Golgi: demostrar la individualidad de las neuronas, aclarar su comportamiento genético y ofrecer un modelo estructural del funcionamiento del sistema. Sin embargo, se le había planteado poco antes la necesidad de conocer la estructura interna de la célula nerviosa, problema para el que le resultaba necesaria una nueva técnica.

Dicha necesidad pasó a primer plano porque se hicieron críticas frontales a la teoría de la neurona, reformulando la teoría reticular sobre la base de que las neurofibrillas que existían en el seno de las células nerviosas formaban una red continua interneuronal que sería responsable de la propagación del impulso nervioso. Aunque desde hacía tiempo se venía hablando de forma imprecisa de tal urdimbre neurofibrilar, la cuestión no se planteó en estos términos hasta los primeros años del presente siglo, tras los trabajos en invertebrados del húngaro István Apáthy y, sobre todo, a partir de las indagaciones sobre las neurofibrillas del sistema nervioso de los vertebrados realizadas por el profesor de Estrasburgo Albrecht Bethe, quien se convirtió en la cabeza del nuevo reticularismo, con el apoyo algo posterior de Hans Held, traductor de la primera síntesis de Cajal. Muchos neurohistólogos pusieron en duda la teoría de la neurona y algunos la abandonaron abiertamente, situación a la que aludió Golgi en su conferencia Nobel.

Convencido de que la solución del problema residía en «contemplar las susodichas neurofibrillas en preparaciones irreprochables», cosa que en modo alguno habían conseguido Bethe y sus seguidores, Cajal trabajó intensamente en busca de la técnica de tinción apropiada. Tras numerosos ensayos infructuosos la encontró, por fin, en octubre de 1903, partiendo del «proceder fotográfico» original de Simarro, que había conseguido con él impregnar las neurofibrillas mediante las sales fotográficas de plata. Ideó de esta forma el célebre método del nitrato de plata reducido, consistente básicamente en la inmersión directa de los tejidos nerviosos en nitrato de plata, mantenimiento de los mismos en estufa durante cuatro días, y reducción en bloque y en la oscuridad de la sal argéntica mediante un baño de ácido pirogálico.

El método del nitrato de plata reducido fue utilizado sistemáticamente durante una década por Cajal y sus discípulos, dando como primer resultado el conocimiento de la disposición de las neurofibrillas en el protoplasma nervioso y en las arborizaciones pericelulares. En el trienio 1905-1907, Cajal lo aplicó asimismo al estudio de la regeneración y la degeneración de los nervios y de las vías nerviosas centrales, tema que había sido una de las principales fuentes de los argumentos de los autores opuestos a la teoría neuronal. Defendían estos que la regeneración del segmento distal de un nervio seccionado se debe a la transformación de las células de revestimiento del mismo que habían persistido tras la degeneración de sus fibras. Frente a esta hipótesis, Cajal demostró que las fibras nuevas que aparecen en dicho segmento distal son brotes axónicos procedentes del cabo central, cuyas fibras mantienen su vitalidad porque siguen unidas al soma neuronal. Sus investigaciones sobre esta cuestión fueron más tarde recogidas en dos volúmenes titulados *Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso* (1913-1914).

A partir de 1907, Cajal aplicó su técnica de tinción a investigaciones comparadas de la textura del cerebelo y del bulbo raquídeo, al estudio de la génesis de los nervios motores y sensoriales y las expansiones neuronales en el embrión, así como al análisis de la estructura del núcleo neuronal. Como consecuencia de tan amplia labor, el neuronismo logró superar por completo las críticas que le habían planteado los nuevos defensores del reticularismo.

Últimas aportaciones

Cuando ya había cumplido los 60 años, en 1912 y 1913, Cajal ideó todavía dos nuevos métodos de tinción: la técnica del formol-urano y la del oro-sublimado. Con la primera consiguió precisar numerosos detalles acerca de la disposición, fases evolutivas y conexiones del aparato de Golgi, retículo endoneuronal que el histólogo italiano había observado por vez primera a finales del siglo XIX. Con la segunda resolvió el problema de la impregnación de un tipo de neuroglía, es decir, del tejido que forma la sustancia de sostén de los centros nerviosos, que era especialmente difícil de teñir con los métodos anteriores: la llamada neuroglía protoplásmica o de radiaciones cortas. Esta innovación resultaría decisiva para las investigaciones que sobre la glioarquitectonia desarrollaron después Nicolás Achúcarro y Pío del Río Hortega, otras dos grandes figuras de la neurohistología española.

Entre sus trabajos posteriores destacan las investigaciones que realizó a partir de 1915 en torno al ojo y la retina de los insectos, que realizó en gran parte en

colaboración con Domingo Sánchez. Su resultado, junto a la crisis experimentada por el darwinismo durante el período de entreguerras, le condujo a un cierto distanciamiento de la explicación darwinista de las formas anatómicas a lo largo de la serie filogénica: «No debo ocultar que en el estudio de la retina sentí por vez primera flaquear mi fe darwinista [hipótesis de la selección natural], abrumado y confundido por el soberano ingenio constructor que campea, no solo en la retina y en el aparato dióptrico de los vertebrados, sino hasta en el ojo más ruin de los insectos», afirmó en sus *Recuerdos*.

La principal ilusión científica de Cajal durante la fase final de su vida fue la publicación de una tercera edición, ampliada y actualizada, de su gran libro *Textura del sistema nervioso*. Llegó incluso a redactar las condiciones de publicación de la misma, para la que fue reuniendo abundantes materiales y notas que desaparecieron por razones no bien aclaradas, pérdida que aceleró su muerte. Llegó, sin embargo, a redactar un amplio trabajo de conjunto sobre la teoría de la neurona, de casi cien páginas, con destino al primer volumen del *Handbuch der Neurologie* («Manual de neurología»), dirigido por Oswald Bumke y Otfrid Foerster. La publicación de este texto, verdadero testamento científico de Cajal, se retrasó más de lo previsto, con gran contrariedad de su autor. Por ello publicó en 1933 una nueva redacción en castellano en la revista *Archivos de Neurobiología*, con el título de «¿Neuronismo o reticularismo? Las pruebas objetivas de la unidad anatómica de las células nerviosas», de la cual apareció además una versión francesa al año siguiente en el anuario del Laboratorio de Investigaciones Biológicas. El texto original traducido al alemán, *Die Neuronenlehre*, lo hizo de forma póstuma en 1935, tal como temía Cajal. En la conclusión de esta síntesis, que coronaba una labor de medio siglo, subrayó que el principal resultado general de la misma era superar el último y más difícil reducto que se oponía al modelo celularista de organismo, a su concepción como «asociación de células relativamente autónomas»: «No temamos, pues, que al embate de los reticularistas, la vieja y genial concepción de Virchow sufra quebrantos». ★

Artículo publicado en *Investigación y Ciencia* n.º 197

PARA SABER MÁS

Cajal y su labor histológica. Jorge Francisco Tello. Universidad Central, 1935.

Santiago Ramón y Cajal o la pasión por España. Agustín Albarracín Teulón. Labor, 1978.

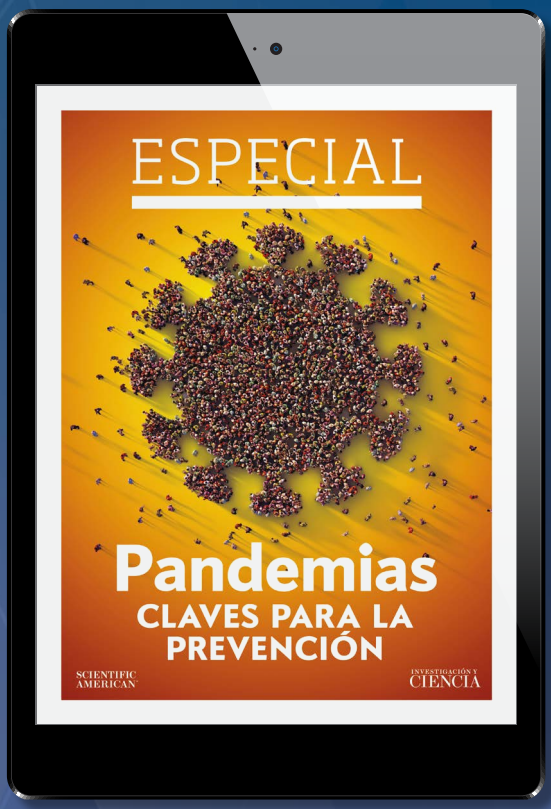
Cajal. Antología. Edición y estudio introductorio por José M. López Piñero. Península, 1986.

Ramón y Cajal. José M. López Piñero. (2.ª ed.) Salvat, 1988.

ESPECIAL

MONOGRÁFICOS DIGITALES

Descubre los monográficos digitales que reúnen nuestros mejores artículos (en pdf) sobre temas de actualidad



www.investigacionyciencia.es/revistas/especial

Santiago Ramón y Cajal supo rodearse de discípulos cuyos nombres pasaron a la historia de la ciencia y ayudaron a consolidar la teoría neuronal. Rescatamos del olvido a las mujeres que formaron parte de esa escuela cajaliana

Las científicas «invisibles» de la escuela de Cajal

ELENA GINÉ DOMÍNGUEZ, CRISTINA NOMBELA OTERO
Y FERNANDO DE CASTRO SOUBRIET

Hace unos años, tres profesoras del Departamento de Biología Celular ubicado en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid decidimos organizar unas jornadas sobre la figura de Ramón y Cajal. Queríamos dar a conocer a nuestros alumnos la vida y obra del único premio nóbel en fisiología y medicina cien por cien español, que, además, había ejercido como profesor en nuestro departamento, heredero directo de aquella cátedra de histología que se impartía en la Facultad de Medicina de la por entonces Universidad Central y que durante treinta años ocupó don Santiago Ramón y Cajal (1852-1934).

Si hubiera que enumerar a media docena de los grandes personajes que marcaron la historia de la ciencia, sin duda alguna habría que incluir la figura de Cajal. Si, además, a esa hipotética lista se añadiese el requisito de haber creado escuela, el número de integrantes se vería notablemente reducido. Pero ese logro es otro de los méritos de Cajal: formó a una generación de colaboradores y discípulos que, tras su muerte, continuaron ampliando el conocimiento del sistema nervioso al resto del mundo animal, tanto los invertebrados como los vertebrados, consolidando así la teoría neuronal y la neurohistología y abriendo el camino a la neurofisiología. Conformaban la llamada Escuela Neurológica Española, conocida también como Escuela de Cajal o Escuela de Madrid.

La organización de las «Jornadas Cajal» nos llevó a contactar con Fernando de Castro Soubriet, científico del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y nieto del colaborador homónimo de Ramón y Cajal. Juntos buceamos en muchos documentos de la época: cartas del maestro a sus colaboradores y discípulos, artículos científicos y testimonios gráficos. Nos llamó fuertemente la atención un rasgo común en casi todos ellos: la ausencia de mujeres. ¿No las había o no las habíamos encontrado? La respuesta es que sí las hubo.

Hubo mujeres que aportaron su «granito de arena» a esta Escuela, bien trabajando directamente con Cajal en el Laboratorio de Investigaciones Biológicas, bien como colaboradoras de sus discípulos más directos. Sin embargo, nuestra investigación partía de una situación poco prometedora por dos desventajas manifiestas: el contexto social del momento que investigábamos y la escasez de testimonios en los que aparecen mujeres junto a Cajal o a sus colaboradores. La única excepción era Ketty Lewy, la bibliotecaria del Instituto Cajal y eventual traductora al alemán de cartas y artículos científicos.

Marcadas por una educación «femenina»

No fue hasta el 9 de septiembre de 1857 cuando en España se promulgó la Ley de Instrucción Pública. La conocida como «Ley Moyano» obligaba, por primera vez, la escolaridad de las niñas españolas. Pero el artículo 5 dejaba claro el enfoque que debía darse a esa educación: a saber, las asignaturas de geometría o física debían sus-

Los testimonios gráficos en los que Santiago Ramón y Cajal aparece junto a mujeres en su laboratorio resultan escasos. En este fotograma de mediados de la década de 1920 y de la única filmación conocida de Cajal se le puede ver (*junto al microscopio*) con Francisco Tello (*primero por la izquierda*), Fernando de Castro (*tercero por la izquierda*) y las hermanas Carmen y Manuela Serra (*de espaldas*).

FOTOGRAMA DE LA PELÍCULA «SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL. LAS MARIPOSAS DEL ALMA». INSTITUTO CAJAL (CSIC)

En síntesis: Las grandes olvidadas

1 Entre sus colaboradores y discípulos, Santiago Ramón Cajal contó con un grupo de mujeres. Sin embargo, el contexto social de la época y los pocos testimonios gráficos han contribuido a su «invisibilidad».

2 Cajal, en cambio, no obvió la colaboración de las científicas que trabajaron junto a él. El premio nóbel las mencionó en diferentes ocasiones al nivel de sus colaboradores masculinos.

3 Las médicas Laura Forster y M.ª Soledad Ruiz Capillas, y la «preparadora» Manuela Serra fueron algunas de ellas. En los estudios de la Escuela de Cajal también colaboraron ilustradoras especializadas.

tituirse por otras más «propias del sexo femenino», como elementos de dibujo aplicado a las mismas labores o ligeras nociones de higiene doméstica.

En la universidad, la presencia de la mujer era meramente anecdótica. Además, muchas dejaban sus estudios cuando se casaban. Aunque en 1872 se matriculó, en la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona, la primera universitaria española (María Elena Maseras Ribera), hasta 1910 no se normalizó la situación, con las mismas condiciones para ellos y ellas. Así, entre 1911 y 1915, el porcentaje de alumnas pasó de un 0,3 a un 2 por ciento, cifra que en 1920 alcanzó un 3,9 por ciento. Sin embargo, para aquellas pioneras, el camino no fue fácil.

En este contexto, comienzos del siglo xx, debemos situar nuestra búsqueda de mujeres que decidieron incorporarse al mundo de la investigación y, más en concreto, acercarse a Cajal para formar parte de su Escuela.

¿Quiénes eran ellas?

Los primeros documentos que llamaron nuestra atención fueron unas fotografías de Cajal en las que aparecían mujeres. La bibliotecaria (Lewy) resultaba fácil de reconocer, pero ¿quiénes eran las otras retratadas? ¿Formaban parte de la Escuela de Cajal? Consultamos la tercera edición de *Recuerdos de mi vida*, autobiografía que escribió Cajal en 1923. Un año antes, en 1922, cuando ya era un científico mundialmente reconocido y se había jubilado oficialmente (nunca dejó el laboratorio), recibió la prestigiosa medalla Echegaray que otorgaba la Real Academia Española de Físicas Exactas y Ciencias Naturales. Para el acontecimiento, el galardonado redactó una lista con los nombres de los investigadores que habían trabajado en su laboratorio y que formaban parte de su Escuela. Incluyó en ella a sus grandes colaboradores: en primer lugar, a su hermano Pedro Ramón y Cajal, seguido de Jorge Francisco Tello, su sucesor en la cátedra de histología, y de Fernando de Castro, uno de sus más jóvenes colaboradores y de los pocos que permanecieron en España tras finalizar la Guerra Civil.

Al revisar la lista, hallamos el nombre y apellido de dos mujeres: Laura Forster y Manuela Serra. Cajal las citaba al mismo nivel que a sus más destacados discípulos. Pero, inexplicablemente, estas han pasado desapercibidas a lo largo de los años, incluso en los estudios que analizan la presencia femenina en la ciencia de España. Ello nos pareció lamentable y grave, lo cual nos motivó aún más para continuar con nuestra pesquisa.

En sus memorias, Cajal menciona asimismo los hallazgos de las dos científicas en el apéndice «Trabajos de mis discípulos inspirados o dirigidos por mí o que amplían, completan o perfeccionan mis investigaciones». Ambos estudios flanquean (el de Forster antes y el de Serra, después) nada menos que las contribuciones de Rafael Lorente de Nó, candidato al premio Nobel entre 1948 y 1953. Con esta obra, Cajal buscaba guiar a los jóvenes en los intrincados caminos de la ciencia a través del ejemplo de su vida, sus consejos y experiencia. Un mes antes de morir, dejó escrito en su testamento que ese texto, junto con su libro *Reglas y consejos sobre investigación científica*, debía repartirse cada año entre los estudiantes más sobresalientes. Aunque la tradición se siguió cumpliendo en el Departamento de Biología Celular de nuestra universidad hasta hace pocos años, ha terminado pereciendo. Una buena costumbre que sería interesante retomar.

Otro documento clave que reafirmaba nuestra investigación fue un artículo publicado el 21 de julio de 1929 en el periódico *ABC* con un sugerente título: «El Instituto Cajal. El glorioso sabio y sus colaboradores». F. Pérez, médico, periodista y exalumno de Cajal entrevista a su antiguo maestro, quien muy amablemente le acompaña a recorrer los laboratorios. En su conversación, Forster y Serra volvieron a ser nombradas como miembros del Laboratorio de Investigaciones Biológicas, del que era director Cajal. En ese mismo artículo periodístico detectamos otra mujer: la doctora María Soledad Ruiz Capillas, quien aparecía fotografiada en el laboratorio junto al doctor Lafora y a su ayudante, Sanz Ibáñez (director del Instituto Cajal tras la guerra) después de practicar una trepanación a un conejo, Ruiz Capillas colaboró con Lafora en sus estudios sobre los centros cerebrales del sueño patológico.

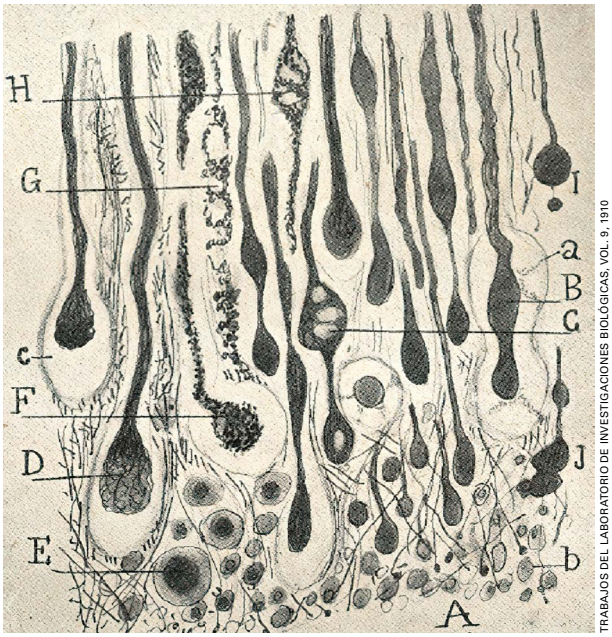
Estas tres mujeres, Forster y Ruiz Capillas (ambas médicas) y Serra («preparadora», término de la época que equivale al actual «técnico de laboratorio») coincidieron con Cajal y colaboraron en la producción científica de su laboratorio. Asimismo, descubrimos un grupo de mujeres que, con sus detallados y elaborados dibujos, ilustraban los trabajos de algunos miembros de la Escue-

LOS AUTORES

Elena Giné Domínguez es profesora titular en el Departamento de Biología Celular de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. *Cristina Nombela Otero* imparte clases en el Departamento de Psicología Biológica y de la Salud de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) y es investigadora Tomás y Valiente MIAS-UAM de dicho Departamento. *Fernando de Castro Soubriet* pertenece al Grupo de Neurobiología del Desarrollo-GNDe, del Instituto Cajal (CSIC).

DOMINIO PÚBLICO

La médica Laura Forster (*en la imagen, a la edad de 20 años*) llevó a cabo, por indicación del propio Cajal, la primera investigación en la que se utilizaban en aves las técnicas neurofibrilares cajalianas. Publicó ese trabajo en 1911. En la primera página, dedicó unas palabras de agradecimiento al premio nóbel: «Por indicación del profesor Cajal, en cuyo laboratorio tuve el honor de trabajar durante algunos meses...». La ilustración de su estudio muestra el extremo proximal de una médula espinal seccionada de una paloma, en la que se indica, entre otras características, la lesión (*A*) los axones engrosados después de ser seccionados (*B*, *D*, *I* y *J*) y los axones individuales (*F* y *H*).



TRABAJOS DEL LABORATORIO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS, VOL. 9, 1910

la de Cajal; sobre todo, los de Francisco Tello. Aunque no se las puede considerar científicas, decidimos incluirlas en este breve recordatorio para evitar que, cual figuras invisibles, caigan en el olvido. Repasemos a continuación la historia de todas estas mujeres.

Laura Forster

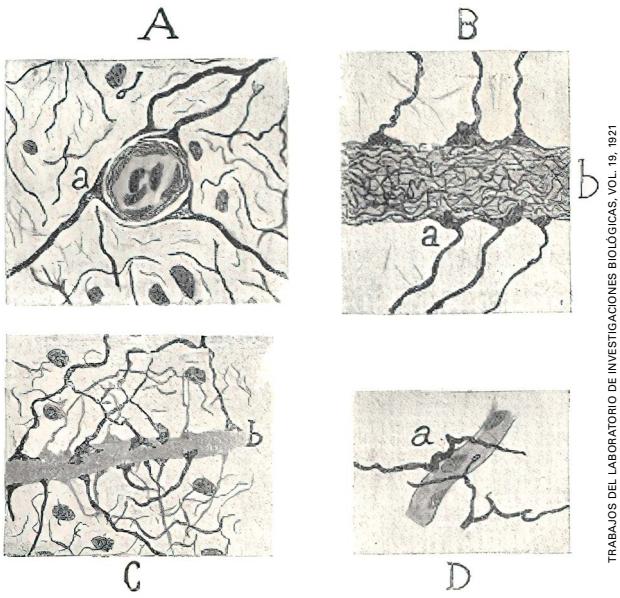
Por orden cronológico, la primera mujer de la que tenemos constancia que trabajó en el laboratorio de Cajal fue la doctora Forster**.** Nació en 1858 en Australia bajo el nombre de Laura Elisabeth Forster y fue la quinta de los seis hijos del matrimonio entre una aristócrata, Eliza Wall, y un político, William Forster. Muy pronto quedó huérfana de madre. Tras la también prematura muerte de su padre, se trasladó con la madrastra a Inglaterra. De joven comenzó a estudiar medicina en la Universidad de Berna, ocupación que combinaba con la investigación de las fibras del huso muscular en el Instituto de Patología de la misma ciudad suiza. Basó su tesis doctoral en ese tema. Años más tarde, el trabajo de Laura Forster apareció publicado en la revista alemana *Virchow's Archiv.*

De nuevo en Inglaterra, obtuvo el certificado que le permitía ejercer como médico de familia en el Reino Unido. Trató a pacientes primero en Glasgow, luego en Edimburgo y finalmente en Oxford, donde ya pudo trabajar oficialmente como médico titular en el dispensario Cutler Boulter. Allí continuó interesándose por la investigación. Esta vez se centró en la etiología de las enfermedades ováricas y sus efectos en las mujeres con problemas mentales. Además, comenzó a colaborar con el Laboratorio de Fisiología de la Universidad de Oxford, donde en 1907 publicó otro artículo sobre la histología de los ganglios linfáticos de un paciente afectado por tuberculosis. El director del laboratorio, el doctor Mann, recomendó a Forster que realizara una estancia para aprender técnicas neurohistológicas en el laboratorio más puntero a escala mundial del momento, el de Cajal. En 1911, Forster llegó al Laboratorio de Investigaciones Biológicas. El propio Cajal le sugirió que se embarcara en el estudio de un tema diferente a los que había explorado hasta entonces: la degeneración de las fibras nerviosas en las aves después de una lesión traumática de la médula espinal.

La investigación de la médica era la primera que aplicaba las técnicas neurofibrilares de Cajal en aves. Con ellas demostró que los procesos degenerativos (fibras nerviosas retraídas con terminaciones varicosas «en bola») y los regenerativos (brotes nerviosos finos que penetran en la cicatriz y en la zona necrótica) acontecían de forma claramente más rápida en las aves que en los mamíferos. Este trabajo se acompañaba de seis refinados dibujos al estilo de Cajal o Nicolás Achúcarro, investigador especializado en neuropatología y enfermedades mentales.

FAMILIA SERRA

Manuela Serra colaboró como «preparadora» en el Instituto Cajal. Su trabajo le llevó a publicar, en 1921, un artículo en el que describía las fibrillas intracelulares de células ependimales y astrocitos en la médula espinal de la rana, hallazgo que ilustró ella misma. Aquí se muestran cuatro de los dibujos que aparecen en la publicación de Serra y que exponen diferentes relaciones entre las células neurogliales y los vasos sanguíneos en la médula espinal (denominados pies terminales).



TRABAJOS DEL LABORATORIO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS, VOL. 19, 1921

Por otro lado, su contenido estaba escrito íntegramente en español, cosa que sorprende si tenemos en cuenta que Forster, además de hablar perfectamente inglés, se expresaba también en alemán y francés. Al final de su vida, como veremos más adelante, incluso en ruso. En repetidas ocasiones, Cajal aludió al estudio que la científica llevó a cabo en su laboratorio.

No obstante, en 1912 la carrera de Forster experimentó un giro drástico. Tras la declaración de la Primera Guerra de los Balcanes, se alistó en el Ejército Británico como enfermera, ya que a las mujeres no se les permitía entrar en el servicio militar de ese país en calidad de médicos. La «enfermera Forster» fue destinada a Épiro, en Grecia. A partir de ese momento, su vida estuvo irremediablemente vinculada a los acontecimientos bélicos. Al comienzo de la I Guerra Mundial se unió a la Cruz Roja Británica, que la destinó al hospital de campaña británico en Amberes, donde se convirtió en la primera médica australiana que servía en un frente de guerra. Posteriormente, la enviaron a Rusia, donde pudo ejercer de cirujana en el hospital más grande de Petrogrado (actual San Petersburgo). Después del otoño de 1915, Forster permaneció allí durante varios meses, trabajando «muy felizmente con los médicos rusos, sin necesidad de un intérprete». Se unió de forma permanente a la Cruz Roja Rusa, que la trasladó al Cáucaso y a Erzurum, ciudad turca en la que dirigió un hospital de campaña con más de 150 camas y donde se enfrentó en el verano de 1916 a una grave epidemia de tifus.

Su destino final fue un hospital en Zalishchyky, en la Galitzia ucraniana, a tan solo 30 millas del frente ruso sur. Era uno de los cinco hospitales en la región operados por la Unión Nacional de Sociedades de Sufragio Femenino, agrupación de organizaciones sufragistas del Reino Unido que buscaba el voto para la mujer. Miles de soldados y, sobre todo, refugiados civiles fueron tratados en dicho hospital de la fiebre tifoidea, escarlatina, disentería y diferentes tipos de heridas de guerra y lesiones traumáticas. El trabajo agotador repercutió gravemente en la salud de Forster, quien murió el 11 de febrero de 1917. La prensa australiana informó sobre su fallecimiento. La describía como una mujer justa, de un coraje indomable y que amaba la aventura, una pasión que la llevó a numerosos rincones del mundo. Sus restos mortales reposan, enterrados según el rito cristiano ortodoxo ruso, en Zalishchyky.

Manuela Serra

Conocida por todos como Manolita (tanto en el ámbito familiar como en el laboratorio, incluso por parte de Cajal), Manuela Serra nació en 1900 en Madrid. A los 17 años, una vez finalizado el bachillerato, comenzó a trabajar en el Laboratorio de Investigaciones Biológicas. La familia Serra residía en el número 26 de la calle del Prado, situada en el centro de Madrid, en el Barrio de las Letras, a pocos metros de una de las residencias en las que vivió Cajal, coincidencia que creemos pudo motivar el inicio de la relación.

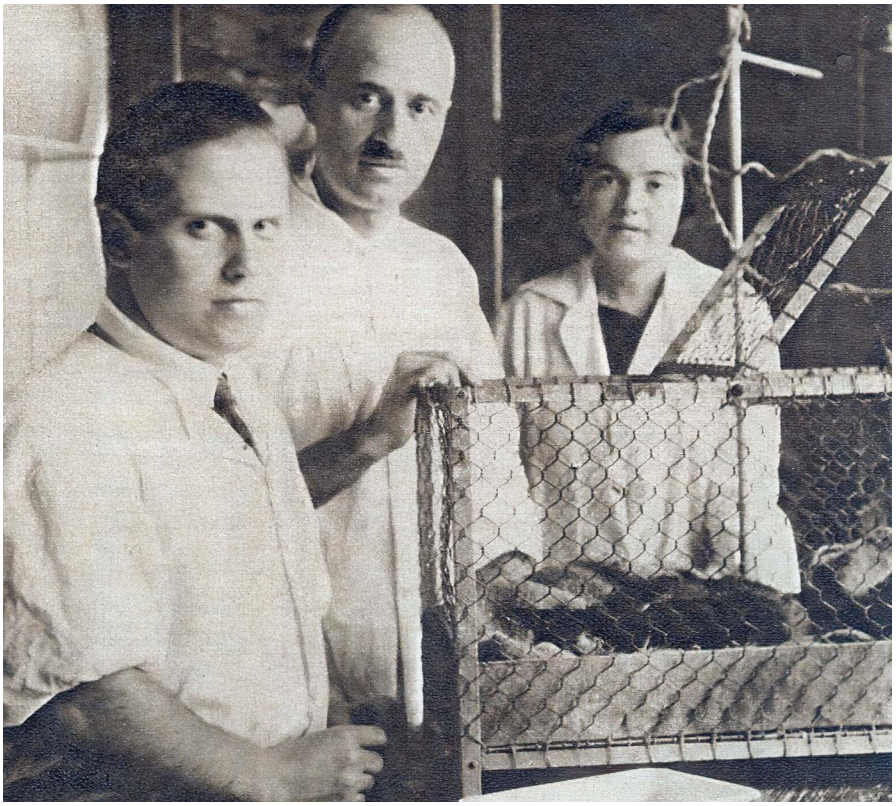
El padre de Manuela, José Serra, abogado y secretario letrado de la fiscalía del Tribunal Superior de Justicia,

murió de forma prematura de cáncer de estómago, dejando a doña Guadalupe viuda y con seis hijos, el menor de los cuales contaba con solo 4 años. Estas circunstancias forzaron a Manuela a ponerse a trabajar. Cada mañana paseaba hasta el laboratorio de Investigaciones Biológicas, ubicado en el número 12 del Paseo de Atocha (actual Paseo de la infanta Isabel y donde luce la placa conmemorativa del laboratorio) para ejercer de preparadora. Se encargaba de las preparaciones histológicas y otras tareas del laboratorio. Fruto de su actividad con Cajal, publicó, como autora única, un artículo que describía las fibrillas intracelulares de células ependimales y astrocitos en la médula espinal de la rana. En este estudio utilizó el «nuevo método de Cajal para colorear la neuroglia» e ilustraba sus resultados en refinados dibujos a la manera cajaliana. «La infatigable laboriosidad de Manuela, ansiosa por aprender, inteligencia viva y lúcida», según señalaba Cajal en su libro *Recuerdos de mi vida*, provocó que el maestro se sintiera conmovido y ofreció a doña Guadalupe la posibilidad de costear los estudios de medicina de su hija. Finalmente, la madre declinó la oferta. Según el testimonio unánime de sus familiares, Manolita no hacía nada sin el beneplácito materno.

La aportación científica del artículo de Serra radica en, al menos, dos aspectos relevantes. Por un lado, era la primera vez que se describían fibrillas intracelulares en células de la glía de la médula espinal de ranas. La autora dividía estas células del citoesqueleto en dos tipos que compartían espacio con las neuronas del sistema nervioso: las células ependimales y los astrocitos. Uno de los dibujos que acompaña el texto muestra células de la neuroglia de una rana adulta en metafase (una de las fases de la división mitótica). Por otro lado, es muy raro ver esta etapa en astrocitos adultos. El hallazgo anticipaba que estas células pueden dividirse incluso cuando han alcanzado la maduración (etapa en la que ya tienen gliofibrillas), pues no ha sido hasta principios del siglo XXI cuando se ha comprobado y admitido tal fenómeno.

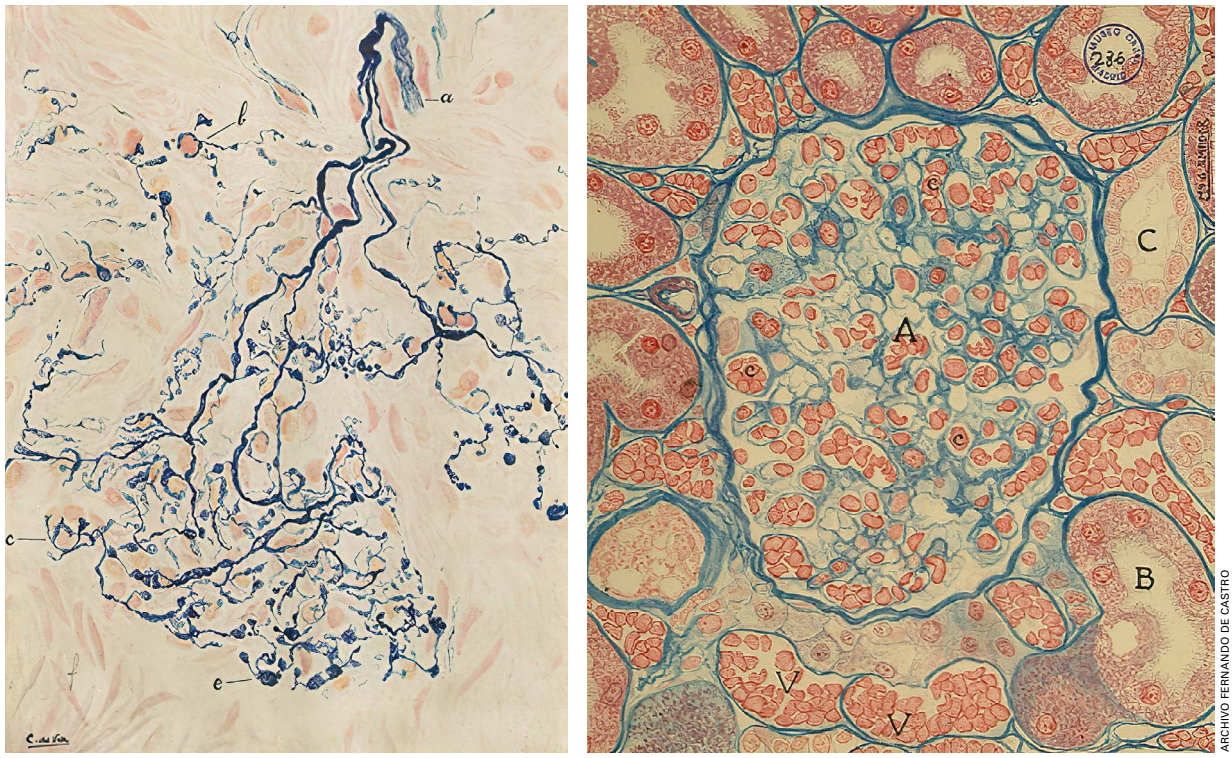
El caso de Serra es el único de la Escuela de Cajal en el que un técnico de laboratorio firma un trabajo científico. Esa exclusividad corrobora que Serra no era una técnica al uso. De hecho, aunque no era licenciada en medicina ni investigadora como tal, aparece en las memorias anuales de la Junta para la Ampliación de Estudios (JAE) como miembro del Laboratorio de Investigaciones Biológicas desde 1921 hasta 1925. La relevancia de su trabajo viene contrastada por dos datos más: primero, la junta directiva de la JAE aprobó concederle una retribución mensual especial (225 pesetas de la época) para recompensar su contribución científica (solo durante 1922); segundo, en la Memoria de la JAE correspondiente al bienio 1921/1922, Serra aparece junto a Cajal, su hijo Jorge Ramón Fañanás, Tello, de Castro, Domingo Sánchez, Lafora, Lorente de Nó y otros.

En 1927, Manolita se casó. Como era costumbre por esa época, dejó de trabajar en el laboratorio para dedicarse por completo a su vida familiar y a sus dos hijos. Murió en Madrid en 1988.



DR. FERNÁN PEREZ. EL INSTITUTO CAJAL. EL GLORIOSOS SABIOY SUS COLABORADORES. ABC, 21 DE JUNIO DE 1929

María Soledad Ruiz Capillas fue la primera mujer española con título universitario que trabajó en el Instituto Cajal. Colaboró con el grupo dirigido por el doctor Gonzalo R. Lafora (*centro*). En la imagen, publicada en 1929 en el periódico ABC, Ruiz Capillas aparece junto con Lafora y el doctor Julián Sanz-Ibáñez después de que realizaran una trepanación a un conejo.



ARCHIVO FERNANDO DE CASTRO

ARCHIVO FERNANDO DE CASTRO

Las minuciosas ilustraciones de mujeres como Conchita del Valle y María G. Amador contribuyeron al éxito de la escuela cajaliana. Las imágenes muestran una inervación sensitiva del cuerpo carotídeo (*izquierda*) y un corpúsculo renal (*derecha*).

María Soledad Ruiz Capillas

Fue la primera mujer española con título universitario que trabajó en el círculo de Ramón y Cajal. Hija de Rogelio Ruiz Capillas, comandante del Cuerpo de Ingenieros del Ejército español, María Soledad Ruiz Capillas nació en Toledo en 1902. Cursó los estudios de secundaria en el Instituto Provincial de su ciudad natal, y se trasladó a Madrid para terminarlos en el Instituto Cardenal Cisneros. Su expediente académico destacaba, además de por sus altas calificaciones, por el ingreso a la Facultad de Medicina de la Universidad Central con solo 16 años. La gran preparación de María Soledad le permitió obtener el número 1 entre 73 aspirantes al puesto de alumno interno del Hospital de la Beneficencia Provincial de Madrid. Los alumnos internos estaban encargados de supervisar la prescripción de los tratamientos a los pacientes ingresados. Una vez finalizada la carrera, se convirtió en la primera mujer médico que dirigía un balneario; pero antes tuvo que ganar un concurso de méritos en Fuensanta de Gayangos (Burgos), Arechavaleta (Guipúzcoa) y en Grávalos (La Rioja).

Entre 1928 y 1930 formó parte del Laboratorio de Fisiología Experimental bajo el patrocinio de la JAE y junto con el doctor Sanz Ibáñez. En los inicios, se dedicó al estudio de los centros térmicos diencefálicos del gato para, a continuación, investigar los problemas del sueño. Lafora, director del laboratorio, eligió los resultados de esos trabajos sobre la fisiología y fisiopatología como tema para su conferencia de presentación ante la Academia Nacional de Medicina en 1933, en la que aspiraba acceder como académico. La doctora Ruiz Capillas, sin embargo, nunca firmó un estudio científico. El devenir de ciertos acontecimientos influyeron en ese destino.

En 1932, las instalaciones del Laboratorio se trasladaron al nuevo edificio del Instituto Cajal, situado en el Cerro de San Blas, dentro del parque del Retiro y junto al Observatorio Astronómico. El cambio a ese edificio de tamaño desmedido y aún sin terminar trajo consigo muchos problemas de adaptación: la corriente eléctrica (alterna) no permitía utilizar casi ninguno de los aparatos científicos empleados en el anterior laboratorio, que disponía de corriente continua. Así, los trépanos eléctricos, los dispositivos de microfotografía, las lámparas de exploración, etcétera, quedaban inservibles en espera de que se instalase el grupo convertidor que se había encargado. Todo ello ralentizó las investigaciones sobre el diencéfalo y el mesencéfalo en las que participaba Ruiz Capillas. Estos contratiempos y la necesidad de ganarse la vida la llevaron a cursar y terminar los estudios de odontología, a dejar el grupo de investigación al que pertenecía y a mudarse a Gerona, ciudad en la que abrió una consulta. Ello la convirtió en la primera mujer que ejercía la medicina en toda la

provincia gerundense, incluso anterior a la doctora Francesca Casaponsa Suñol, a quien, erróneamente, se le atribuye tal reconocimiento.

Después de la Guerra Civil española, Ruiz Capillas se trasladó a Palma de Mallorca, donde también trabajó como dentista, donde per su estela. Sabemos que falleció en 1990 en Alicante.

Las neuroilustradoras de la escuela de Cajal

Además de Forster, Serra y Ruiz Capillas, que trabajaron de forma directa en el laboratorio de Cajal, este texto no estaría completo si no mencionáramos el papel de un grupo de mujeres ilustradoras que colaboraron en el éxito de la Escuela Neurológica Española. Si bien es cierto que la microfotografía comenzó a usarse en el laboratorio de Cajal a principios de la década de 1920, esta no podía competir con la calidad y cantidad de información que contenían los dibujos histológicos elaborados a mano a partir de la observación al microscopio. Con todo, la fotografía científica evolucionaría rápido y se haría cada vez más común tras la II Guerra Mundial, por lo que los laboratorios irían abandonando de manera progresiva el laborioso dibujo manual, hasta desaparecer definitivamente de la literatura científica.

Pero en la época que nos atañe, Cajal y algunos de sus colaboradores, entre ellos su hermano Pedro, Domingo Sánchez, Achúcarro, Del Río Hortega, De Castro y Lorente de Nó fueron verdaderos maestros de ese arte. Incluso las ilustraciones de sus investigaciones han quedado recogidas en magníficos libros que destacan el aspecto artístico de la obra cajaliana, como el publicado en 2017 por Javier de Felipe, titulado *El jardín de la neurología: sobre lo bello, el arte y el cerebro*.

Curiosamente, uno de los principales discípulos de Cajal, Francisco Tello, no tenía ese talento para ilustrar sus observaciones, por lo que precisaba de la ayuda técnica de ilustradores. De las 543 ilustraciones que encontramos sobre el trabajo de Tello en el «Legado Cajal», la mayoría están sin firmar. Del resto, 84 corresponden a Conchita del Valle; 71 a María G. Amador, y 141 a las siglas E. RNA, cuya identidad aún desconocemos. Del Valle ilustró casi exclusivamente el sistema nervioso central y el periférico, con dos interesantes series de dibujos: inervación del clítoris (alguno firmado junto a Amador) y secciones sagitales del cerebro de ratón neonato o posnatal temprano.

Poco más sabemos de las mujeres que ilustraron los trabajos de científicos de la Escuela de Cajal y que contribuyeron de manera significativa a «cuando la ciencia se hizo arte», según palabras de uno de los más distinguidos en este arte cajaliano, Fernando de Castro, discípulo de Ramón y Cajal.

Médicas, preparadoras e ilustradoras, todas estas mujeres participaron en el éxito de la escuela neurohistologíca de Cajal, por lo que es de justicia rescatar del olvido esta presencia femenina en una de las instituciones más prestigiosas de la España y Europa de la primera mitad del siglo xx, como fue el Laboratorio de Investigaciones Biológicas. Dejemos, especialistas, divulgadores y gran público, de ignorarlo. ★

PARA SABER MÁS

La degeneración traumática en la médula espinal de las aves. L. Forster en *Trabajos del Laboratorio de Investigaciones Biológicas de la Universidad de Madrid*, n.º 9, págs. 255-268, 1911.

Histological examination of the ovaries in mental disease. L. Forster en *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, vol. 10, págs. 65-87, 1917.

Nota sobre las gliofibrillas de la neuroglía de la rana. M. Serra en *Trabajos del Laboratorio de Investigaciones Biológicas de la Universidad de Madrid*, vol. 19, págs. 217-229, 1921.

Recuerdos de mi vida. S. Ramón y Cajal. 3ª ed. Imprenta de Juan Pueyo, Madrid, 1923.

Memoria correspondiente a los cursos 1928-29 y 1929-30. Junta de Ampliación de Estudios. Madrid, 1933.

Cajal's neuronal forest: Science and art. J. De Felipe. Oxford University Press, 2017.

The women neuroscientists in the Cajal School. Elena Giné et al., publicado en línea en *Frontiers in Neuroanatomy*, vol. 13, n.º 72, págs. 1-20, 2019.

Laura Forster and Manuela Serra at the Cajal School. C. Nombela et al. en WiNEu, European women in Neuroscience, untold stories: the women pioneers of Neuroscience in Europe, 2020.

Manuela Serra and the Cajal School: Part laboratory technician, part neuroscientist. Cristina Nombela et al. en *Neuroscience & History*, en prensa 2020.

EN NUESTRO ARCHIVO

Guerra, mujeres y ciencia. Patricia Fara en *IyC*, agosto de 2018.

El ayer y hoy de los astrocitos. Alfonso Araque y Marta Navarrete, *en este mismo número*.

A la gran aportación española en torno al sistema nervioso, efectuada por Cajal y su escuela, la acompañan otras especulaciones originales sobre la mente y su base biológica, las cuales brotan de la creatividad científica de dos coetáneos: Luis Simarro y Ramón Turró

Psicología y cerebro. La tradición española

HELIO CARPINTERO

Dentro del limitado campo de la ciencia española, destaca una tradición interesada en el conocimiento de las relaciones entre mente y cuerpo. Es un tema que aparece y desaparece una y otra vez a lo largo de la historia moderna hasta hoy. Cabría mencionar aquí figuras renacentistas como Luis Vives, Juan Huarte o Miguel Sabuco, y ya en el siglo XIX, frenólogos como Mariano Cubí y Soler, o médicos como Pedro Mata.

Sin embargo, hay un hito decisivo, que es la constitución de la psicología como ciencia natural, fuera ya de la filosofía. Solemos atribuir a Wilhelm Wundt esa primacía, al establecer su laboratorio de psicología en la Universidad de Leipzig en 1879, algo que iba a servir de referencia a todo el ámbito de la nueva disciplina. Empezó entonces allí, y pronto en varios otros lugares (por ejemplo, con Théodule Ribot, en Francia, o con William James, en Estados Unidos) un modo de conocimiento nuevo, que aspiraba a ser una ciencia de la mente, al verla como una entidad biológica, fruto de la evolución y causa de los comportamientos adaptativos frente al medio.

En un ambiente de positivismo científico y de revolución industrial, se abría una nueva época para el estudio de las relaciones entre la mente y el cerebro, entre la consciencia y el cuerpo, entre la psique y el organismo. Aunque con limitaciones, también en España se dieron pasos importantes en esa dirección.

Inicios de la tradición española contemporánea

El interés por la nueva psicología surgió pronto aquí. A comienzos del siglo XIX, el país se hallaba retrasado en todos los órdenes. Tras el absolutismo de Fernando VII, desde mediados del siglo se inician pasos destinados a recuperar el compás con Europa y elevar el nivel general. Hay un clima agitado e innovador ya en la Primera República (1871), y más sólido y constructivo desde la Restauración, en 1875.

En síntesis: Pioneros de la psicofisiología española

1 Nacidos en la generación de 1856, Luis Simarro, Ramón Turró y Santiago Ramón y Cajal pueden considerarse los primeros nombres, y así pioneros, de la psicofisiología española.

2 Los tres coincidían en que la mente humana resulta de una construcción de experiencias, necesidades y capacidades gracias a la plasticidad del organismo, pero sobre todo, del cerebro.

3 Cajal elaboró las aportaciones más duraderas a la comprensión de las bases fisiológicas de la mente. El conocimiento actual del sistema nervioso se cimenta sobre su obra.

LEGADO FUNDACIÓN SIMARRO / DOMINIO PÚBLICO

En este cuadro aparece Luis Simarro, retratado por Joaquín Sorolla. El neurohistólogo y psiquiatra valenciano fue el primer catedrático de psicología en España.

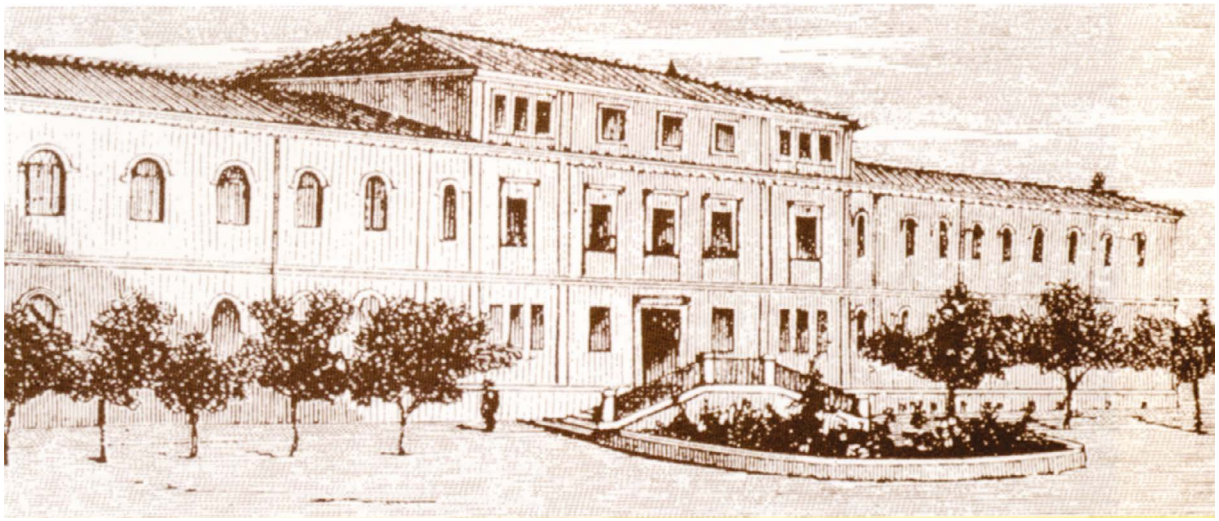
Empieza entonces a dar sus frutos la generación de 1856, la de Santiago Ramón y Cajal, Marcelino Menéndez Pelayo, Leopoldo Alas («Clarín») o Juan Maragall. Algunos intelectuales y profesionales ya habían iniciado antes una aproximación a Europa. Mención singular merece el filósofo Julián Sanz del Río, introductor de la filosofía krausista, originada en Alemania y difundida en otros países europeos. El krausismo trató de unir ciencia y filosofía en su sistema. Estimuló el interés por la ciencia empírica, así como una concepción moral rigurosa acerca del hombre. Buscó, además, una renovación social mediante la educación y la reforma de las actitudes colectivas. Los discípulos de Sanz del Río, y entre ellos Francisco Giner, Gumersindo de Azcárate y Nicolás Salmerón, figuras influyentes en la filosofía, la educación y el derecho, no dejaron de interesarse por las nuevas perspectivas científicas, especialmente biológicas, evolucionistas y psicológicas, acerca del hombre. Y con ello se abrieron cauces para la reflexión sobre su mente y cerebro.

Precisamente los investigadores pioneros en este terreno nacen en esa mencionada generación de 1856. Luis Simarro (1851-1921), Ramón Turró Darder (1854-1926) y Santiago Ramón y Cajal (1852-1934), aunque orientados primariamente hacia la psiquiatría, la biología y la neurohistología, respectivamente, pueden ser considerados como los primeros nombres de la psicofisiología española, y entre sus discípulos habrá quienes profundicen en esta última especialidad. Con todas las limitaciones de una clasificación didáctica, cabe verlos agrupados en dos escuelas o núcleos: uno en Madrid (Simarro y Cajal) y otro en Barcelona (Turró), dos tradiciones en sentido muy laxo, distintas aunque complementarias.

Su nivel de partida

La línea de partida de esa generación parece clara. En literatura, dejan atrás el romanticismo para desplegar las velas del nuevo naturalismo; en ciencia, sufren el impacto del positivismo y el evolucionismo; en política, un esencial pragmatismo que desconfía de una sociedad necesitada de regeneración lleva a buscar el continuismo de una monarquía que evite la agitación, aunque ofrezca solo remedios paliativos a los problemas sociales, regionales y coloniales que crecen con fuerza imparable.

La ciencia positiva encontró un clima receptivo en los años que preceden a la Primera República. Para el químico José Rodríguez Carracido, esta había sido «un poderoso excitador de la mentalidad española». El saber experimental y el discurso de la razón, sofocados un tiempo por el espiritualismo francés de las décadas anteriores, conoció un brote de entusiasmo entre los jóvenes.



© UNIVERSITAT DE VALENCIA

El Hospital de la Princesa, de Madrid, era uno de los centros más renombrados de la época.

El Ateneo de Madrid fue escenario de discusiones encendidas entre materialistas y espiritualistas.

Cajal, en sus memorias, recuerda cierta «locura filosófica» y «manía razonadora» que le impulsó a leer y discutir sobre Dios, el alma, el mundo y la vida, tras la Revolución del 68. Por su parte, Turró también leía los nuevos clásicos: Claude Bernard, Auguste Comte, Herman von Helmholtz, Herbert Spencer, François Magendie, Wundt... Y Simarro, en Valencia y en Madrid, defendía el positivismo y las ideas de Bernard, Charles Darwin y Ernst Haeckel, y rechazaba los nuevos vitalismos. Las minorías inquietas de la época vivían una renovación mental. La universidad tradicional se había quedado pequeña. De ahí que ese nuevo espíritu democratizador de la enseñanza inspirase la creación de centros alternativos donde desarrollar los nuevos conocimientos, como la Escuela Práctica Libre de Medicina (1875), de Pedro González de Velasco, o el Instituto Biológico, de Rafael Martínez Molina, entre otros. De inmediato, en 1876, Giner, con un amplio grupo de profesores e intelectuales y apoyos múltiples de una sociedad que reclama regeneración, «escuela y despensa» (dos claves del ideario de Joaquín Costa, otro reformador venido de Aragón), establece la Institución Libre de Enseñanza, un centro de extraordinaria influencia en el medio siglo siguiente.

El nuevo lugar del cerebro

En toda Europa, ya a mediados del siglo XIX, el cerebro conquista la atención de las clases cultivadas. Los frenólogos, discípulos de Franz J. Gall, aseguran conocer la personalidad de cualquiera mediante el examen de su cabeza, porque las facultades psíquicas están asentadas en centros de la masa cerebral. En España, Cubí y sus discípulos catalanes propagan la nueva doctrina. Inspirado por Cubí, Mata enseña en las aulas del Ateneo madrileño una medicina legal donde la fisiología cerebral es la base de los fenómenos de la mente. Los eclesiásticos perciben en ella un cierto tufo a herejía. Si todo depende del cerebro, ¿dónde quedan la libertad, la espiritualidad o la moralidad?

El cerebro parece constituir la clave de la conducta, de la salud y de la anormalidad. Emerge una nueva imagen del hombre. Salmerón, filósofo krausista, que llegó a ser presidente de la República, vio en el cerebro el nexo de unión de la filosofía con la ciencia. Para él, la separación de mente y cuerpo del racionalismo cartesiano encontraba su superación en un monismo evolucionista, al unirse la consciencia con lo inconsciente a través de las estructuras evolutivas del cerebro, estudiadas y descritas por «Maudsley, Carpenter, Luys, Wundt, Ferrier y tantos otros». Para él, la «nueva psicología fisiológica» era no solo ciencia, sino un saber verdaderamente metafísico (aunque los nuevos psicólogos experimentales querían separar definitivamente su ciencia de la filosofía). En esa ambivalencia iban a moverse los jóvenes cultivadores españoles de la psicología. La solución la encontraría cada uno a su manera, pero no sin dar pasos serios en el camino de la ciencia.

Simarro: Ciencia y política

Luis Simarro (1852-1922) ejemplifica esa aspiración, a la vez hacia el desarrollo de la ciencia y a su aplicación a la vida social. Huérfano desde muy niño y estudiante brillante, se decanta por una sociedad fundada en una visión científica del mundo e inspirada por la libertad y los principios republicanos. Durante la agitación cantonal en Valencia, en 1873, fue muy activo. Los cantonalistas decían buscar «satisfacer las aspiraciones de la Ciencia moderna y del Progreso...», que eran también, sin duda, las suyas propias.

Practicaría toda su vida un *regeneracionismo científico*. La ciencia debía ser el camino para reformar la mentalidad de la sociedad española. Formado en Valencia y

trasladado luego a Madrid (1873), Simarro se vinculó a los núcleos progresistas del Ateneo, la Escuela de González Velasco y la Institución Libre de Enseñanza. Tras unos primeros pasos como médico y psiquiatra en el Manicomio de Ciempozuelos, pasó cinco años en París, con Jean-Martin Charcot, Magnan y otros clínicos franceses de la histología nerviosa y la neuropatología. Al regresar a España, dejaría sentir su influjo en algunos jóvenes investigadores, entre ellos, Cajal.

A las dos figuras les ligó una temprana amistad y unos intereses comunes. Mérito de Simarro es haber enseñado a Cajal el nuevo método de tinción del sistema nervioso ideado por Camillo Golgi, a su vuelta de París. También les separó una temporal rivalidad por la cátedra de anatomía de Madrid, que obtuvo Cajal, en 1892. Al cabo, Simarro ganó la cátedra de psicología experimental, creada en la Facultad de Ciencias de Madrid (1902), donde tendría numerosos alumnos de medicina, ciencias y filosofía, en un curso de doctorado. Este hecho marca el comienzo de los estudios de psicología científica en España.

Sus ideas sobre el cerebro y la mente estuvieron inspiradas por el conjunto de convicciones que forman el positivismo spenceriano, el evolucionismo darwinista y el monismo haeckeliano. En su faceta de psicólogo, dominaría una visión funcionalista, no muy distante de la representada por James, que ve en las funciones psíquicas modos útiles de adaptación al mundo.

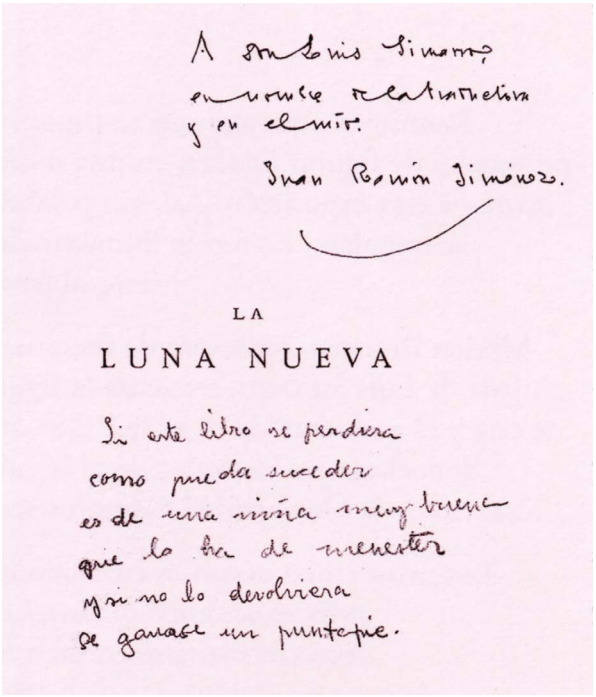
Antes de marchar a París, Simarro dio muestras de sus amplios conocimientos y sus profundos intereses en una conferencia sobre las teorías modernas sobre la fisiología del sistema nervioso (1878). El trabajo se sitúa en una época anterior al neuronismo, pero ya es consciente del nuevo localicismo de funciones que los trabajos de Paul Broca, de Fritsch y de Hitzig han renovado con toda energía. Considera el sistema nervioso como el lugar de las funciones mentales. De ahí que, mientras acentúa la dualidad de elementos —células y fibras—, y sitúa en las últimas la conducción de impulsos, colocará en las células las funciones sustantivas, incluidas las mentales, como el pensamiento o la voluntad.

Simarro no podía ser ajeno a las ideas de Haeckel sobre el psiquismo celular. El fisiólogo de Jena creía en la unidad de creador y creación en el todo de la naturaleza. Como consecuencia, no podía dejar de ver surgir el psiquismo desde el nivel más sencillo de la vida, allí donde ya aparecen los propósitos y las finalidades. Sostenía que en los protistas, y en su grado inicial, las «móneras», células que suponía surgidas de la reorganización de materias inorgánicas, se iniciaban las funciones mentales más sencillas. De este modo, de la doctrina celular, de Jakob Schleiden y Theodor Schwann, había surgido la fisiología celular de Rudolf Virchow, y de este, gracias a su discípulo Haeckel, hallaba su raíz originaria la ciencia del alma, en su forma primigenia de un alma celular.

En la célula, dirá Simarro, se ha de encontrar «la condición de la sensibilidad, la inteligencia y la voluntad». Pues de allí han de ir ascendiendo, por la escala biológica evolutiva, esa serie de funciones que al cabo constituyen la supuesta característica del alma humana. Para él, la estructura básica del sistema nervioso es esa particular asociación de neurona sensitiva y neurona motora que constituye el arco reflejo. Los hay en la médula, y supone que también los hay en el cerebro. Lo piensa de acuerdo con opiniones como las de los ingleses Thomas Huxley y W. B. Carpenter, o los franceses R. Descartes, C. Bernard, o P. Luys. Mediante los reflejos, los organismos responden a las excitaciones del ambiente y se mantienen vivos gracias a las respuestas que aquellas generan. Carpenter también pensaba que existía una cerebración inconsciente bajo la actividad consciente, y que había unos niveles de organización que jerarquizan la acción en el sistema nervioso. La unidad de lo consciente y lo inconsciente, del mecanismo y la finalidad, que atraían a pensadores como Salmerón, estaban aquí tratados de un modo que parecía abrir el camino al monismo evolutivo.

Simarro se daba cuenta de que semejante explicación reflexológica entrañaba un determinismo que parecía incompatible con la experiencia de la libertad. Tampoco parecía posible situar la voluntad en un cierto lugar cerebral, para someterla a las influencias causales de los estímulos aferentes. Recurría, como otros antes hicieran, a la idea de la limitación de nuestro saber, y a la necesaria aceptación de nuestra ignorancia delante de ese «misterio profundo».

El interés por el cerebro y sus padecimientos iba a ocuparle buena parte de los años siguientes. Tras su es-


A Luis Simarro
en nombre de la amistad
y en el mío.
Juan Ramón Jiménez.

LA
LUNA NUEVA

Si este libro se perdiera
como puede suceder
es de una niña muy buena
que lo ha de merecer
y si no lo devolviera
se ganaría un puntapié.

BIBLIOTECA DEL INSTITUTO INTERNACIONAL

Ejemplar de *La Luna nueva*, del poeta R. Tagore, en el que aparece una dedicatoria de Juan Ramón Jiménez a su amigo y protector Luis Simarro.

tancia en París, reanudó sus investigaciones y su dedicación a la clínica, que le valieron gran prestigio como psiquiatra. Hizo informes y peritajes notorios, dio cursos en el Ateneo y luego, en la universidad, escribió muy poco, combinando siempre la investigación histológica con el quehacer clínico.

Hay dos textos suyos que directamente nos presentan su visión sobre los temas de la mente y el cerebro. Uno es un trabajo sobre la iteración (1902); el otro, una conferencia sobre localizaciones cerebrales (1910). En el primero se aborda la esencial plasticidad del sistema nervioso, base de toda experiencia y aprendizaje. Iteración sería un proceso que produce la «formación de vías organizadas». Gracias a él nacerían diferenciaciones en el tejido cerebral que aumentarían la complicación de su estructura asociativa. No se formarían fibras nuevas, pero sí una creciente diferenciación. Mientras que en un principio habría una difusión de excitaciones a través de los somas neuronales y de una «sustancia granulosa intercelular» que crearía ese campo general de actividad del cerebro, luego se precisarían las conexiones. Diríase que procuraba evadirse de la rígida red de las fibras neurales mantenida por Cajal (silenciado en este trabajo), y buscaba fundar lo que podrían ser unos procesos de campo.

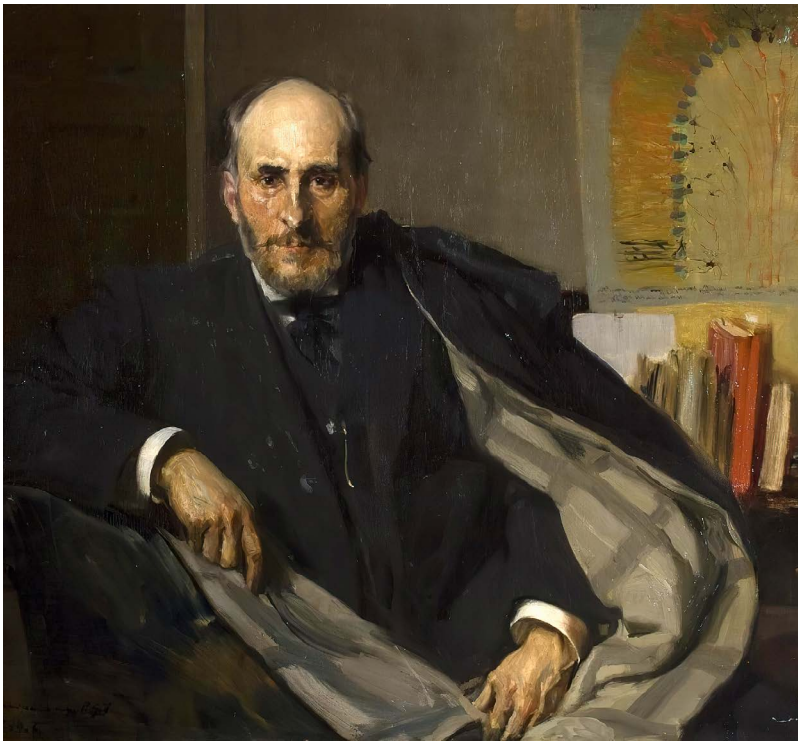
Semejante reestructuración la abordaron muchos otros investigadores de la época de modos bastante semejantes: por la formación de barreras (lo que hacía Sigmund Freud en su famoso *Proyecto* de 1895) o con el recurso al hábito, del que hablara James. El proceso explicaría así la memoria y la asociación, el instinto, el hábito y la inteligencia: algo muy próximo a lo que los fisiólogos de la época denominaban facilitación.

Toda asociación es siempre un nexo entre centros. Implica localizaciones, tema de su conferencia de 1910. Reencontramos aquí algunas ideas antiguas de la iteración, junto con nuevas precisiones metodológicas (métodos evolutivo, de excitación, de destrucción, de arquitectura cortical y otros).

En el sistema nervioso hay vías de transmisión y centros de coordinación. Estos últimos explican fundamentalmente la experiencia y el aprendizaje. Los hay superiores (cerebrales) e inferiores (medulares). En los primeros, distinguidos en sensoriales, asociativos y motores, se dan los aprendizajes, pasando de una difusión general a una conexión ya según vías determinadas. En ese desarrollo intervendría la mielinización, que determinaría las vías de asociación.

Guiado por estudios comparativos de Jolly y Simpson con monos, imagina un orden cerebral que prefigura el que Penfield, años más tarde, habría de presentar. Al lado de centros primarios sensitivos y motores (áreas visual, auditiva y táctil, y zona motora prerrolándica, respectivamente), colocará otros adquiridos o aprendidos, que localiza en la corteza asociativa. Así, ve las circunvoluciones frontales —con el área de Broca— como «nuevos centros coordinadores de los centros motores» para acciones complejas, como andar o hablar (que une boca, laringe, lengua y labios). En general, se trata de centros de actividades aprendidas. En los «espacios vacíos» que son hoy las áreas de asociación, sitúa relaciones vista-tacto (para las distancias o la estereognosis), o vista-oído (para la lectura), por mencionar algunas concretas. Subraya también la disparidad hemisférica y el predominio del izquierdo sobre el derecho; en aquel se situarían las funciones aprendidas. Basado en estudios contemporáneos de Lipmann sobre apraxias, termina por suponer que «el hemisferio derecho es centro de sensación y de movimiento, de coordinaciones sencillas, y el izquierdo es centro principal de praxias y gnoscias», organizador de acciones y cogniciones complejas. Incluso llega a imaginar un futuro donde se lea el cerebro y sus centros, y se puedan así reconstruir los aprendizajes de cada cual. De esta manera, el cerebro contendría el relato de cada biografía.

Simarro, en 1910, demostraba tener un amplio conocimiento de la literatura neurológica europea reciente. Con sus lecturas y sus comentarios influiría en sus discípulos impulsando tanto la neurohistología (Nicolás Achúcarro, Pío del Río Hortega, Gonzalo Rodríguez Lafora) como la psicofisiología (Cipriano Rodrigo Lavin) o la psicología (J. V. Viqueira, F. Santamaría). Pero él mismo renunció al estudio empírico del comportamiento, aunque gustó de seguir informado, y las circunstancias del momento le llevaron a interesarse crecientemente por los problemas sociales del país.



RETRATO DE SANTIAGO RAMON Y CAJAL / JOAQUIN SOROLLA (1906) / DIPUTACION GENERAL DE ARAGON, ZARAGOZA

El pintor Sorolla retrató a Santiago Ramón y Cajal en 1906, año en el que recibió el premio Nobel de medicina.

En 1909, tras la Semana Trágica de Barcelona, el gobierno responsabilizó a un maestro anarquista, Francisco Ferrer, fundador de La Escuela Moderna, como su inductor ideológico, lo juzgó y lo fusiló. Simarro defendió a Ferrer. Escribió un libro para reunir lo que eran para él las pruebas de la injusta trama (*El proceso Ferrer y la opinión europea*, 1910). El científico, que había querido en su juventud fundar la sociedad en la ciencia, terminó por anteponer la justicia social a la investigación. Su figura moral, sin duda, creció; su obra científica se detuvo. La antorcha del saber iba a pasar a sus discípulos.

Turró: Mente, conocimiento y trofismo

En Barcelona, en torno al cambio de siglo, hubo un movimiento muy amplio de renovación social. Los años de la Restauración impulsaron un crecimiento económico protagonizado en gran medida por la burguesía catalana. En 1888 se celebra en Barcelona una Exposición Universal. Hay un impulso doble en el mundo catalán. Uno mueve a potenciar la identidad regional (la lengua, las tradiciones, la autonomía) y busca «la constitució regional catalana» (Bases de Manresa, 1892). El otro, complementario, aspira a realizar una amplia renovación europeizadora fundada en la cultura y el desarrollo técnico.

En ese marco se sitúa la figura de Ramón Turró, posiblemente el representante más importante del positivismo científico en Cataluña y, desde luego, cabeza de la Escuela de Barcelona en psicología. Turró, como Simarro, fue un joven inquieto, incluso aventurero y poeta. Solo con el tiempo se ha acomodado a las exigencias sociales. No terminó sus estudios de medicina, pero al cabo se graduó como veterinario, atraído por la biología, y pudo ser director del Laboratorio Microbiológico Municipal de Barcelona, tras una polémica destitución de Jaime Ferrán.

Su obra desborda los límites del laboratorio. Veía en la biología un saber fundamental sobre los organismos en su relación con el medio, al que había que referir no solo los comportamientos, sino también los conocimientos. Consideró el subjetivismo como un error, y buscó afirmar la objetividad del mundo y del saber mediante una disciplina mental (*La disciplina mental*, 1920), resultado de una nueva filosofía (*Filosofía crítica*, 1929), fundada en la experiencia.

Como científico positivista, trata de explicar los fenómenos mediante relaciones que permitan predecirlos y controlarlos. Pero queda en pie la cuestión de la realidad misma, más allá de los fenómenos, que impone una objetividad en el conocimiento. Y ¿cómo llegar a esa realidad? Su respuesta es compleja. Ve el conocimiento como resultado de experiencias adquiridas mediante sensaciones producidas por estímulos, pero que son recibidas de un modo activo, y no pasivo, por el sujeto. Insiste, por ejemplo, en que para ver es preciso atender, enfocar el aparato visual, una actividad muscular esencial para el conocimiento. También rechaza la explicación instintivista de la mecánica adquisición del alimento: prefiere poner una necesidad que impulse a la búsqueda activa, y una conducta que se refine mediante ensayo y error.

Así se hace visible la importancia de la conducta para obtener conocimiento, y la de la motivación (el hambre) para que haya conducta. Considera esta como una fuerza primaria que impulsa a las células a ingerir sustancias del entorno para satisfacer necesidades específicas. Su obra fundamental se titulará, precisamente, *Los orígenes del conocimiento. El hambre* (1916).

Las necesidades tróficas crean la base de la experiencia fundamental. Impulsan a buscar su satisfacción, pero como son necesidades específicas, requieren elementos propios que las resuelvan (el agua para la sed, la sal o el azúcar para las correspondientes «hambres»). Esta experiencia implica en los organismos una inteligencia inferior, pero en el hombre implica sensaciones conscientes de apetito, que exigen una respuesta también consciente y voluntaria. De este modo, el nexo entre el impulso, su satisfacción y las cualidades del objeto con que ha sido satisfecho establece el vínculo entre mundo interno y mundo externo, mundo de necesidades y mundo de objetos externos.

En su idea de experiencia admite, junto a la actividad del sensorio, una respuesta activa del organismo. Gracias a esta, la sensación se proyecta en el entorno, mediante un mecanismo inconsciente como el de la percepción imaginada por Hermann von Helmholtz. Esa proyección se perfecciona a medida que las huellas de ocasiones previas se suman a la excitación actual y la reelaboran. Aquí recurre al modelo del reflejo asociativo de Bechterev, prefiriéndolo al de los reflejos condicionados de Pavlov.

Desde el hambre se llega a la consciencia, que es «el producto de una organización previa de estados fisiológicos». Eso no implica identidad entre mente y organismo, ni tampoco dualidad sustancial. Como buen positivista, rechaza «los dominios tenebrosos de la metafísica», y se limita, como científico, a establecer explicaciones en términos de estricta concomitancia. La necesidad de comer crea en el hombre la demanda consciente de alimento; siguiendo el principio de la energía específica de Johannes Peter Müller, si hay diversidad subjetiva, habrá alguna diferenciación objetiva. Pero es el método objetivo experimental, y no la introspección de Wundt, el que hay que aplicar en estos temas.

Esta es una filosofía que gira en torno a un organismo activo, cuya mente construye el objeto, de modo no muy distinto de como Kant lo imaginara con las formas a

EL AUTOR

Helio Carpintero es catedrático emérito de psicología básica de la Universidad Complutense de Madrid y miembro de la Real Academia de Ciencias Morales y Políticas. Es experto en historia de la psicología.

priori, pero poniendo en la base los reflejos tróficos sobre los que se asienta la autoconservación. Gracias a la experiencia trófica y a la motilidad, la mente según Turró construye un mundo de cosas, regido por la causalidad y dotado de objetividad frente al sujeto. Del mismo modo que el científico explora los datos de experiencia y establece asociaciones regulares entre fenómenos, así trabaja el niño al adquirir el conocimiento de su corporalidad y de las regularidades entre sensaciones y movimientos.

Se trata de una concepción dinámica de la mente, no demasiado lejana de la que por esos años trazaba Freud, si bien fundado en distinto principio. La libido freudiana se ha vuelto aquí hambre, impulso trófico; este no experimenta represión, ni genera complejos, pero sí se enfrenta a lo real como aquello que le resiste y, llegado el caso, lo resuelve. El hambre es tornavoz de las cosas que faltan al organismo; con la ingestión se apaga el hambre y «se inicia el conocimiento». La sensibilidad trófica diferencia necesidades. Las sensaciones se vuelven signos del alimento. Se aprenden movimientos con que llegar al alimento, y así se lo sitúa en un espacio, un tiempo y una relación causal que le da sentido de realidad.

Trofismo, perspectiva genética, constructivismo perceptivo raíz motora de la imagen corporal y del espacio ambiental, son tal vez los rasgos básicos de esta epistemología biológica que recuerda también, en más de un punto, especialmente en su dimensión genética, el modelo muy posterior de Piaget.

Estas ideas impulsaron un análisis del papel del organismo en la construcción de sus sistemas de adaptación al medio. La tesis de la existencia de un organismo activo, cuyas necesidades y actividades sentaran a un tiempo las bases de su conocimiento y de su acción, recibieron ulterior desarrollo en las manos de sus discípulos, especialmente de Augusto Pi Sunyer, y de los de este, Emilio Mira y Juan Cuatrecasas, entre otros.

Las ideas de Ramón y Cajal

Quien sin duda realizó las aportaciones más duraderas al conocimiento de las bases fisiológicas de la mente fue Ramón y Cajal. Neurohistólogo, su obra ha sentado las bases de nuestro conocimiento actual del sistema nervioso. Su vida ha sido un modelo de esforzada búsqueda del conocimiento riguroso. Siempre buscó la significación biológica de los fenómenos y mantuvo un interés profundo por las cuestiones psicológicas, así como por la relación de sus hallazgos con sus inquietudes sobre la mente. Su descubrimiento de la neurona (1888) como célula básica del sistema nervioso le abrió el camino hacia el resto de su obra. En 1889 recibió en Berlín el respaldo de los grandes histólogos de la época, con Kölliker a la cabeza.

Desde una concepción evolutiva del organismo recurrió al examen de las formas embrionarias más simples. Decía querer estudiar el bosque joven en lugar de la selva adulta. Así vio que las células están separadas y no forman una red continua: hay contigüidad, no continuidad. La neurona es una unidad anatómica y funcional. Impone un orden en los procesos (de dendritas a axón, de la neurona presináptica a la postsináptica); cada nivel integra los estados precedentes y determina los siguientes. Su doctrina de la neurona le obliga a pensar el funcionamiento cerebral complejo en forma de procesos asociativos.

© UNIVERSITAT DE VALENCIA

Ramón Turró fue una figura central de la escuela catalana de biología y fisiología.

En 1905, Cajal escribió un importante prólogo a un libro de Tomás Maestre, dedicado a la «psicología positiva», donde ofrece una visión sintética de sus ideas. Allí habla de constituir una «psicología objetiva o histología psíquica» como una ciencia donde los actos psíquicos conscientes se habrían de «subordinar... a una serie paralela de fenómenos físico-psíquicos obrados por las células». Como las neuronas son las últimas unidades del trabajo psíquico, la psicología ha de ser, como pensó ya Haeckel, una psicología celular.

Los procesos psíquicos son predominantemente conscientes, pero su base está en el trabajo inconsciente de las neuronas. No se trata de reducir lo psíquico a lo fisiológico, pero sí de comprender que el cerebro es la condición de la acción humana. Afirma que el cerebro «excelente» y el «imperfecto» se han de diferenciar por la naturaleza y el número de sus asociaciones: mientras el primero tendrá una representación ajustada a los fenómenos externos, el segundo tendrá una incorrecta y empobrecida. Sobre una base innata, la experiencia determina la construcción del cerebro, amenazado a veces por disgregación o «cantonalismo» entre sus regiones o centros. Hay, pues, una arquitectura de neuronas que sostiene el trabajo del cerebro. Además imagina la existencia de unos elementos adjuntos, de los que dependería la energía mental en su

conjunto: «Ese principio misterioso, llámese alma, voluntad, actividad, energía, etcétera; ese maquinista que atiende, asocia, compara, inhibe, esculpe vías nuevas, robustece las preexistentes, rompe las mal establecidas y limpia a cada instante de la broza y maleza del error; ese *quid ignotum* debe radicar también en un *substratum* material, subordinarse a la actividad de alguna especial categoría de células nerviosas». Durante un tiempo creyó que estas eran las células glía.

Así, la energía sería un elemento genérico, al servicio de las diferentes funciones mentales, como un cierto factor general, análogo a la entidad hipotética «g» en que, por aquellas fechas, pensaba en Inglaterra Charles Spearman para explicar el funcionamiento mental.

Esta doctrina ya inspiró su famoso discurso académico de 1897 (*Reglas y consejos sobre investigación científica. Los tónicos de la voluntad*). Allí defendió la necesidad de una atención continuada sobre los temas, para que surjan asociaciones «entre las imágenes» observadas y «las ideas que dormitan en nuestro inconsciente». Solo la voluntad produce el perfeccionamiento de la actividad mental; de ese modo, «el cerebro, merced a su plasticidad, evoluciona anatómica y dinámicamente, adaptándose progresivamente al problema o materia de la atención».

Hay una estrecha unión entre la estructura histológica y la actividad mental y comportamental, consciente y moral. A través de la atención, la actividad consciente modifica su estructura inicial, para producir una superior adaptación —un «talento especial»—. Ahí el placer y el dolor desempeñan una función. «Las perezosas células cerebrales solo encienden su luz bajo el látigo de las emociones penosas.» Frustraciones y fracasos forman un humus de donde sale la inspiración del artista. Los afectos, singularmente inconscientes, configuran las aspiraciones, ensueños e ideales. El dolor termina por movilizarlos. Este es un perfecto cuadro de inspiración romántica.

También acometió estudios comparados del comportamiento animal. Un curioso trabajo suyo, *Las sensaciones de las hormigas* (1921), con muy fina observación de esos insectos, aclara su idea evolucionista del cerebro y la importancia dada a las estructuras heredadas. Observa que muestran una gran penuria sensorial, pero con poderosos instintos, de manera que «compensan la miseria sensorial con una rica y finísima organización del órgano encefálico». Su mundo, muy complejo y social, es más rico que el de otros insectos con más sensaciones pero de «precaria mentalidad», como la mariposa o la mosca.

El cerebro no es el resultado de las experiencias sensibles, ni se fragua a partir de las sensaciones, sino que es previo a estas. Constituye su condición posibilitante, aunque también sea el resultado de la evolución. Y en esa evolución, el hombre ha de ser, en lo posible, creador.

Mucho sufrió Cajal ante nuestro retraso frente a Europa y ante la falta de ciencia y técnica, los dos grandes logros rasgos de la modernidad. Fue claro su consejo: «Trabajad hoy más que nunca por la creación de la ciencia original y castizamente española». Ello implicaba poner a presión los cerebros, y trabajar por dominar el mundo natural y los problemas sociales.

Una mirada de conjunto

Atraídos los tres por la naturaleza, también muestran una fina percepción de lo social. Los tres se sintieron vinculados a su sociedad y procuraron transmitir un sentido de responsabilidad como científicos y como ciudadanos. Los textos de Simarro sobre la ciencia y la sociedad, y su lucha en pro de la causa del fundador de la Escuela Moderna pueden ponerse al lado de aquellos otros de Cajal sobre el famoso «problema de España» y nuestra falta de voluntad para hacer ciencia, o los del propio Turró sobre *La disciplina mental* (1924) y la necesidad de lograr mantener una visión objetivista y científica de las cosas.

Los tres coincidieron en admitir que la mente humana, fundada sobre una base biológica, es resultado de una construcción donde el sujeto activo aprovecha su experiencia, satisface sus necesidades y reestructura sus dones y capacidades gracias a la plasticidad de su organismo, sobre todo de su cerebro.

Atraídos por la ciencia, los hombres de la generación de Cajal, Simarro y Turró dieron pasos enormes hacia la regeneración intelectual del país. Prendieron también la ilusión de unos discípulos, especialmente no en la siguiente, la «generación del 98», sino en la de 1914, la de José Ortega, Eugenio d'Ors o Gregorio Marañón. El enigma de la mente y el cerebro seguiría incitando a la investigación. Y, gracias a su magisterio, se alcanzaría a dar algunos nuevos pasos, determinando un nuevo nivel en el saber sobre estas disciplinas. ★

Artículo publicado en *Mente y Cerebro* n.º 9

PARA SABER MÁS

Turró, hombre de ciencia mediterráneo. P. Domingo. Portic Hispanic, Barcelona, 1970.

La psicologia a Catalunya. M. Siguàn. Edicions 62, Barcelona, 1981.

Los orígenes de la psicología científica en España: El doctor Simarro. VV.AA. en *Investigaciones Psicológicas*, vol. 4, 1987.

La psicología en la obra de Santiago Ramón y Cajal. V. Ibarz. Instituto Fernando el Católico, Zaragoza, 1994.

Historia de la psicología en España. H. Carpintero. Eudema, Madrid, 1994.

Personajes para una historia de la psicología en España. M. Sainz y D. Sainz. Ediciones Pirámide, Madrid, 1996.

Cajal. J. M. López Piñero. Debate, Madrid, 2000.

Horizontes culturales. Historia de la ciencia española. Santiago Ramón y Cajal. Real Academia de CC. Exactas, Físicas y Naturales. Espasa Calpe, Madrid, 2002.

Historia de la neurología en España. Coordinado por A. Martín Araguz. Saned, Madrid, 2002.

El premio nóbel Charles Scott Sherrington abordó el funcionamiento del sistema nervioso desde una doble óptica anatómica: la neurona y la sinapsis. Tal manera de pensar no solo le distinguió de todos los neurofisiólogos de su tiempo, sino que le valió para apuntalar la teoría cajaliana de la neurona

Charles Scott Sherrington, sinapsis y reflejos

JOSÉ MARÍA VALDERAS

Corría el año 1897 cuando el neurofisiólogo británico Charles Scott Sherrington (1857-1952) requirió la ayuda de un experto en lenguas clásicas llamado Arthur Verrall (1851-1912) para ponerle nombre al hiato activo entre una neurona y otra. El neologismo que esa colaboración produjo no solo haría fortuna por su precisión, sino que terminaría por convertirse en piedra angular de la neurofisiología moderna. Había nacido la *sinapsis*. Tal concepto emergió, además, en el marco de la contracción muscular, más en concreto, de la locomoción, una cuestión que ocupaba a médicos y científicos desde hacia 2400 años; desde Platón y Aristóteles, en el siglo IV a. C.

A lo largo de ese tiempo, el fenómeno de la neurotransmisión recibió tres interpretaciones. Una primera, de naturaleza humoral, la formularon los griegos de la antigüedad clásica (escuela alejandrina) y llegó a perdurar, gracias a Galeno, nada menos que hasta el siglo XVI [*véase* «Galeno de Pérgamo (ca. 130-200)», por J. M. López Piñero; MENTE Y CEREBRO, n.º 22, 2007]. Era la teoría de los espíritus animales. Durante los siglos XVII y XVIII predominó una explicación puramente mecánica, la cual se desarrolló sobre la base de la concepción cartesiana (cuerpo y alma). Por último, la interpretación electroquímica emergió en el siglo XIX y coincidió con la llegada de disciplinas científicas novedosas, entre ellas la anatomía microscópica representada por Santiago Ramón y Cajal y la fisiología de Sherrington.

La teoría celular aplicada al sistema nervioso

Pero la ciencia suele avanzar de manera imprevista. Si bien el botánico alemán Matthias Jakob Schleiden (1804-1881) había señalado en 1838 que las células constituían la unidad básica de la vida vegetal, y el fisiólogo y naturista Theodor Schwann (1810-1882) extendió la idea a los animales un año después, la comprensión del sistema nervioso se resistió a esta teoría; al menos durante seis o

En síntesis: La sinapsis, núcleo de la neurociencia

1 La naturaleza del fenómeno de la neurotransmisión ha recibido en el curso de la historia tres interpretaciones básicas: una humoral, otra mecanicista y una tercera, electroquímica.

2 El concepto de sinapsis introducido por Charles Scott Sherrigton en 1897 contribuyó a dirimir el enfrentamiento entre la teoría reticularista de Golgi y la neuronal, de Ramón y Cajal.

3 Sherrington postuló la hipótesis sináptica para describir las interacciones entre reflejos. De acuerdo con la misma, la información viaja de una neurona a otra a través de un pequeño intervalo entre ambas células: la sinapsis.

CORTESÍA DE LA BIBLIOTECA NACIONAL DE MEDICINA / DOMINIO PÚBLICO

El neurofisiólogo británico Charles Scott Sherrington (1857-1952) recibió en 1932 el premio Nobel de fisiología o medicina por sus hallazgos sobre las funciones de las neuronas.

siete decenios. Incluso después de que el anatomista, fisiólogo, embriólogo y zoólogo Rudolf Albert von Kolliker (1817-1905) demostrara que las fibras nerviosas procedían de las neuronas y que el anatomista alemán Otto F. K. Deiters (1834-1863) separara axones y dendritas, se pensaba que el sistema nervioso constaba de una red interconexa.

En 1871, Joseph Gerlach (1820-1896), precursor de las técnicas de tinción histológica, formuló una doctrina reticular cuya defensa halló amparo en el médico y citólogo Camillo Golgi (1844-1920). Basándose en tinciones de cloruro de oro, Gerlach propuso que la sustancia gris de los centros nerviosos tejía una complejísima red integrada por la fusión de dendritas de diferentes células, con la participación de neuritas (prolongaciones nerviosas). En 1872, Golgi ideó otra técnica de tinción, la llamada «reacción negra». Su método de impregnación cromoargéntica consistía en una prolongada inmersión de las preparaciones histológicas, endurecidas con bicromato potásico o amónico, en una solución de nitrato de plata del 0,5 al 1 por ciento. Apoyado en dicha innovación técnica, Golgi investigó estructuras y centros cerebrales, cuyos resultados fue dando a conocer en artículos que se compilaron en *Sulla fina antomia degli organi centrali del sistema nervoso* (1886) e hilvanaron el argumentario de la teoría reticular de Golgi. Pero esta explicación prendió por una razón principal: no existía una doctrina celular del sistema nervioso.

Aportar este conocimiento y acabar con el reticularismo fue obra maestra de Santiago Ramón y Cajal (1852-1934), quien demostró la unicidad e independencia de la neurona, con sus dendritas y axón. Cajal puso de manifiesto, además, la multiplicidad de formas específicas de la neurona. Para ello empezó por mejorar el método cromoargéntico a través del «proceder de doble impregnación». Las tinciones, nítidas, mantenían con fidelidad la retina y otras estructuras complejas.

En su trabajo *Estructura de los centros nerviosos de las aves*, publicado en mayo de 1888, demostró que las ramificaciones de las neuritas no acababan en la sustancia gris mediante una red difusa, sino mediante arborizaciones libres. Tres meses después, daba a la imprenta *Sobre las fibras nerviosas de la capa molecular del cerebelo*, donde anunciaba el hallazgo del axón de los «granos» cerebelosos, el cual produce unas larguísimas proyecciones («fibras paralelas»), y la observación de las «fibras trepadoras», procedentes de los ganglios de la protuberancia que cruzan sin ramificarse las capas de los granos para contactar con las células de Purkinje. La transmisión nerviosa se realizaba por contacto. Cajal sintetizó los nuevos fundamentos de la neurología en cuatro puntos o leyes que han pasado a los manuales.

Las aportaciones de Sherrington

Mas sería el concepto de sinapsis introducido por Sherrington el criterio último que dirimió el enfrentamiento entre ambas teorías, la reticularista y la cajaliana. El neurofisiólogo británico contribuyó a establecer los fundamentos de la neurofisiología moderna a través de sus experimentos rigurosos y razonamiento sistemático sobre el funcionamiento de los reflejos espinales. Por modelo animal de investigación recurrió sobre todo al gato. Aplicó los métodos de la ciencia de la conducta al comportamiento de los animales tras eliminarles quirúrgicamente (por transección espinal) los centros nerviosos neurales.

La vida de Sherrington comenzó a finales de la era victoriana, en la tradición de la fisiología inglesa, que no parecía haber alcanzado el nivel de las escuelas alemana y francesa. Había nacido el 27 de noviembre de 1857, en Islington, cerca de Londres, hijo de un médico rural. Tras una preparación inicial en la escuela primaria de Ipswich, se formó en la Universidad de Edimburgo, en el Colegio Caius de Cambridge y en el Hospital Saint Thomas de Londres. En el Colegio Caius, donde entró en 1880, fue alumno de Michael Foster, autor de un celebrado *Textbook of physiology* («Libro de texto de fisiología»), cuya séptima edición apareció en 1897 y en la que participó Sherrington: allí propuso y desarrolló su concepto de sinapsis entre neuronas.

Después de terminar los estudios en Saint Thomas, Sherrington se trasladó a Estrasburgo, donde pasó alrededor de un año con el fisiólogo Friedrich Goltz (1834-1902) y el médico internista Carl Anton Ewald (1845-1915). En el laboratorio de Goltz observó las reacciones de un perro con transección espinal superior. En 1874, Goltz

1857
Charles Scott Sherrington nace en Islington, cerca de Londres.

1880
Ingresa en el Colegio Caius, de la Universidad de Cambridge.

1881
Asiste al Séptimo Congreso Internacional de Medicina, celebrado en Londres.

1886
Recibe el título de licenciado del Colegio Real de Médicos de Londres.

1887
Consigue una beca en el Colegio Caius y ejerce de docente de fisiología en la escuela de medicina del Hospital Saint Thomas.

1891
Sus intereses científicos, hasta entonces centrados en la patología bacteriana, se orientan hacia el análisis de la médula espinal.

había detectado el fenómeno de la inhibición, al que se le suponía de carácter pasivo. Interesado por ahondar en dicho proceso, Sherrington lo siguió investigando durante años; hasta 1935, fecha en la que se retiró como profesor de fisiología de la Universidad de Oxford.

En 1884, durante su época de ayudante del fisiólogo y farmacólogo John Newport Langley (1852-1925) en Cambridge, publicó sus dos primeros artículos, ambos con su mentor, sobre los cambios que había observado Goltz en la histología del cerebro y de la médula espinal de un perro al que se le habían seccionado los extremos terminales de ambos hemisferios. Por las mismas fechas, dos sociedades británicas invitaron a Sherrington para investigar *in situ* los brotes de cólera en España e Italia. Durante ese viaje, no parece que coincidiera con Ramón y Cajal.

Se entrevistó, en cambio, con Rudolf Virchow en Berlín, quien le remitió a Robert Koch. Con este último trabajó a lo largo de un año en bacteriología histológica. Aprovechó la estancia para conocer a otros científicos de renombre, entre ellos, Hermann von Helmholtz, Emil du Bois Raymond y Heinrich W. G. Waldeyer, lo que le sirvió para relacionarse desde un comienzo con la histología alemana. Volvió a Inglaterra en 1887. En verano de ese año fue elegido miembro del Colegio Caius y docente de fisiología en Saint Thomas. Tras un corto período consagrado a la patología bacteriológica, trabajo recogido en varios artículos, se centró en la médula espinal, por consejo de su profesor en Cambridge, Walter Holbrook Gaskell.

Los años más prolíficos

Sherrington realizó sus trabajos más significativos entre 1891 y 1920. En 1891, nombrado superintendente del Instituto Brown, un hospital veterinario de la Universidad de Londres, encontró el material experimental que necesitaba. Polarizado ya en el análisis de la médula espinal, describió la distribución de las raíces de los nervios periféricos. Fue elegido miembro de la Real Sociedad de Londres en 1893. Un año más tarde, conoció a Cajal, quien había sido invitado a impartir la prestigiosa conferencia Croonian de 1894. Por entonces, Sherrington demostró que en el tronco motor, entre un tercio y la mitad de las fibras mielinizadas no degeneraban tras la sección de la raíz motora. Las observaciones e ideas anatómicas de Cajal le habían inspirado. Entre 1889 y 1895 publicó dos trabajos particularmente importantes sobre el reflejo rotuliano. Coincidía con el neurólogo Wilhelm Heinrich Erb (1840-1921) en que se trataba de un reflejo asociado a la médula espinal. Estudió el reflejo de la rodilla en monos, conejos, gatos y perros. Abordó las pautas segmentarias de la inervación aferente y eferente de músculos específicos. Y se aplicó con ahínco en la investigación sobre los nervios espinales sensoriales y motores.

Nombrado profesor Holt de fisiología del Colegio Universitario de Liverpool en 1895, pasó en esta ciudad los 18 años más fecundos de su vida: describió y explicó las leyes fundamentales del reflejo y descubrió la existencia de fibras sensoriales que procedían de los propios músculos. Tal observación le indujo a proponer el concepto de propiocepción. Durante ese período investigó también la inervación recíproca y los mecanismos de coordinación en los reflejos motores de inhibición y de excitación. Enunció la llamada ley de la inervación recíproca o coordinación entre músculos antagonistas, su mayor hallazgo. Se refería al reflejo de doble signo simultáneo, con excitación de uno o varios músculos agonistas y la inhibición simultánea de los antagonistas que operaban en la misma articulación. Mostró que el lugar de esa inhibición se encontraba en la espina dorsal.

En 1896, tras descerebrar animales anestesiados, desconectó el sistema nervioso inferior de los centros de organización cerebrales. Comprobó que al estimular una extremidad se producía coordinación motora, de forma que automáticamente se generaba movimiento en la extremidad opuesta, sin mediar acción consciente. Fuera de

EL AUTOR

José María Valderas es doctor en filosofía y fundador de *Mente y cerebro*.

1892
Contrae matrimonio con Ethel Mary.

1893
Es elegido miembro de la Real Sociedad de Londres.

1895-1913
Ocupa el puesto de profesor de fisiología en la Universidad de Liverpool.

1897
Introduce el término *sinapsis*. Dos años después, recibe la medalla de oro Baly, del Real Colegio de Médicos de Londres.

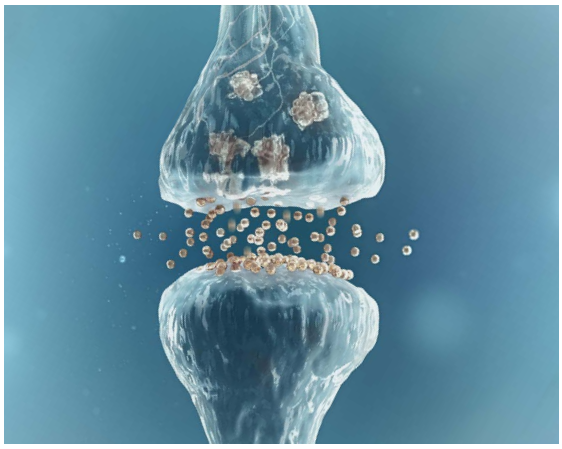
1904
Es invitado por la Universidad de Yale para dictar diez conferencias en la cátedra Silliman.

1905
Recibe la medalla real de la Real Sociedad de Londres.

1906
Publica *The integrative action of the nervous system*.

ASÍ OPERA LA SINAPSIS

En la sinapsis, el terminal presináptico (dotado de abundantes vesículas sinápticas) establece contacto con una célula postsináptica, una neurona por lo común. Cuando un potencial de acción invade el terminal presináptico, se abren los canales de ion de calcio, que, al penetrar, desencadena la fusión de vesículas sinápticas con la membrana plasmática presináptica, de manera que las vesículas de la hendidura sináptica se llenan de neurotransmisores. Estos se unen luego a los receptores postsinápticos para completar la transferencia de información. El decurso temporal de la transmisión sináptica se mide electrofisiológicamente.



ISTOCK / COSMIN4000

la médula de gato y recién entrados en el nuevo siglo, en 1901 investigó junto con Albert S. F. Grünbaum la corteza cerebral, delimitando las periferias del área motriz del mono (Grünbaum, estudioso de las relaciones de parentesco entre el hombre y los grandes primates, ahondó en la localización cortical de la función motora en estos). Demostró que solo la parte frontal anterior a la cisura de Rolando era motora. Otorgó al cerebro la función principal de controlar las actividades reflejas subyacentes.

Por otro lado, para el descubrimiento de los neurotransmisores resultaron determinantes las investigaciones sobre los efectos que ejercían los fármacos sobre distintos órganos del cuerpo. Desde los experimentos del médico y fisiólogo francés Claude Bernard (1813-1878) sobre la acción paralizante del curare, venían circulando numerosos fármacos nuevos cuyos efectos en los pulmones, el corazón, los vasos sanguíneos, los intestinos, las glándulas y la musculatura esquelética se sometieron a prueba. Ciertas medicinas, se afirmaba, provocaban cambios parecidos a los inducidos por los estímulos eléctricos sobre el sistema nervioso autónomo.

Función integradora del sistema nervioso

En 1904, Sherrington dictó las conferencias Silliman en Yale, un conjunto de diez lecciones sobre la acción integradora del sistema nervioso. Reservaba para este el papel de correlación de las actividades individuales de todas las células del cuerpo, de lo que resultaba una nueva entidad, el propio animal. Resumió sus principales aportaciones al estudio de la diferenciación entre acciones inhibidoras y excitadoras. Dos años después, en 1906, recogió las conferencias en el libro *The integrative action of the nervous system* («La acción integradora del sistema nervioso»), publicado por Harvard University Press. La obra, que expone sus hallazgos sobre las acciones reflejas, revolucionó el pensamiento neurológico. En ella resumía veinte años de tenaz trabajo experimental y de interpretación incisiva de las observaciones realizadas. Resaltaba que la característica fundamental del sistema nervioso residía en su función integradora: «integra» la información disponible y la «discrimina» de acuerdo con sus necesidades para, de este modo, emitir la respuesta adecuada.

En resumen, el libro contenía conceptos básicos y una terminología novedosa, que ahora constituyen el vocabulario canónico de neurología. Desarrolló el concepto de inhibición de la función neuronal; demostró la integración de las acciones sensoriales y motoras del sistema nervioso; examinó la actividad sináptica de cada neurona, y abordó la integración de las neuronas en circuitos. Mediante su acción, afirmaba, el sistema nervioso unifica órganos cuya actividad propia se halla normalmente aislada de la actividad de los demás. La conexión

1913-1935
Desempeña el cargo de profesor de fisiología en el Colegio Magdalena de Oxford.

1914-1918
Se pone al servicio de su país en la creación de sueros antitetánicos.

1919
Publica sus notas sobre fisiología de los mamíferos (*Mammalian physiology: A course of practical exercise*).

1920-1925
Es elegido presidente de la Real Sociedad de Londres.

1922
Recibe la Gran Cruz de Caballero de la Orden Eximia del Imperio Británico.

1922
Preside la Asociación Británica durante un año.

nerviosa entre las distintas estructuras asegura una coordinación esencial para el organismo en su conjunto. Y los reflejos constituyen los mecanismos que permiten tales nexos. La obra se reeditó en cinco ocasiones, la última apareció en julio de 1947 de manos de los miembros del VII Congreso Internacional de Fisiología celebrado en Oxford.

Leyendo el texto, parecería que todo fuera reflejo. Así, la teoría celular ocupaba en fisiología el marco idóneo para explicar las reacciones nerviosas. Desde el comienzo de su carrera científica, Sherrington estaba convencido de que las neuronas eran entidades separadas y discretas, no partes de una madeja confusa y continua como proponía la teoría reticular de Golgi. El sistema nervioso operaba a través de líneas de células estacionarias. En la integración nerviosa, el reflejo constituía la unidad de reacción. Ahora bien, un reflejo simple sería puro artificio. Por el contrario, consideraba que el arco reflejo era una cadena completa de estructuras: receptor, conductor y efector. Algunos de los conceptos centrales de su exposición eran: especificidad de los receptores sensoriales, latencia central de la conducción en arcos reflejos, conducción unidireccional en las fibras nerviosas, fatiga del reflejo, umbral del reflejo y existencia de un nexo entre neurona y neurona. La sinapsis daba cuenta de la conducción unidireccional de los arcos reflejos.

Como ejemplo de la organización central de las trayectorias del reflejo aportaba un diagrama del reflejo de rascado que comprendía tres neuronas consecutivas: la neurona receptora aferente, una larga neurona propioespinal descendente y una neurona motora común. Admitía dos sinapsis centrales en el circuito, al que describía como arco disináptico. Semejante propuesta habría resultado impensable en un sistema nervioso reticular. Decantó, pues, la controversia desatada entre teoría reticular y teoría de la neurona sobre la naturaleza fundamental del sistema nervioso y condicionó el curso que seguiría en adelante el enfoque de la organización del sistema nervioso central. Su noción de sinapsis avalaba la teoría neuronal de Cajal, antes de que pudiera observarse la hendidura sináptica, que Sherrington razonó a nivel de reflejo espinal.

Además, se planteó el problema de cómo un sistema nervioso truncado de la médula espinal producía, en respuesta a estímulos, reacciones especulares que estaban coordinadas en el espacio y el tiempo. Para explicar las discrepancias entre la acción de fibras nerviosas y la naturaleza de la conexión entre estímulo y respuesta, recurrió a las funciones de la sinapsis. Postuló la hipótesis sináptica para dar cuenta de las interacciones entre reflejos. Introdujo también la noción de vía final común, restringiendo de ese modo el locus donde un reflejo inhibe a otro. Y aportó una minuciosa base fisiológica del mecanismo de reflejos en cadena.

CORTESÍA DE JOHN CURTIN SCHOOL OF MEDICAL RESEARCH, AUSTRALIAN NATIONAL UNIVERSITY / CREATIVE COMMONS CC BY 3.0

En 1963, John Eccles, discípulo de Sherrington, recibió, junto con el fisiólogo Henry Dale, el premio Nobel de fisiología o medicina por sus aportaciones sobre la transmisión de los impulsos nerviosos.

1924

Recibe la distinción Orden de Mérito del Reino Unido.

1932

Es galardonado con el premio Nobel de fisiología o medicina, junto con Edgard Adrian.

1933

Dicta la conferencia Rede sobre el cerebro y sus mecanismos.

1936

Le nombran miembro de la Academia Pontificia de Ciencias. Su postura dualista en los problemas de mente-cerebro ha sido objeto frecuente de controversia.

1937-1938

Pronuncia las conferencias Gifford, bajo el epígrafe «El hombre en su naturaleza» (*Man on his nature).*

1952

Muere el 4 de marzo, a los 95 años.

De acuerdo con la hipótesis sináptica, confirmada más tarde por los avances en técnica experimental, la información viaja de una neurona a otra a través de un pequeño intervalo entre ambas. Existe un nexo fundamental entre las dos células, distinto de una fusión física de sus membranas. La transmisión a través de ese intervalo difiere, en naturaleza, de la transmisión entre procesos de la propia neurona.

En 1906, Sherrington redactó un artículo en homenaje a John Hughlings Jackson, neurólogo y miembro de la Real Sociedad de Londres. El texto definía la noción de propiocepción: sensibilidad muscular, que oponía a la exterocepción y a la intercepción. En 1914, fue nombrado catedrático de fisiología de la Universidad de Oxford.

Hombre de amplitud de miras, había ido adquiriendo una notable erudición humanista, literaria, filosófica e histórica. La conferencia Rede que pronunció en Cambridge el 5 de diciembre de 1933 sobre los mecanismos del cerebro resaltaba su adhesión al dualismo en el problema sobre las relaciones entre mente y cerebro. (Las ponencias Rede se dictaban en homenaje de Robert Rede, jurista del siglo XVI.) Pero será en sus conferencias Gifford, que impartió en 1937 y 1938 bajo el epígrafe *Man on his nature* («El hombre en su naturaleza»), donde Sherrington profundizó en el problema mente-cerebro y ofreció su propio modelo. Comparaba el trasfondo filosófico de biología en el Renacimiento y la actualidad. Esas conferencias fueron auspiciadas por el jurista escocés Lord Gifford (1820-1887), quien entregó una importante donación económica a las universidades de Edimburgo, Glasgow, Saint Andrews y Aberdeen para promover y difundir el estudio de la teología natural. Se mostraba en ellas seguidor de un dualismo de corte cartesiano, cuyos trabajos se limitaban al conocimiento de la máquina, sin abordar las funciones cerebrales superiores.

De su investigación posterior a 1906 no hizo ningún resumen similar a su revolucionario *The integrative action*, si bien el neurólogo Derek Denny-Brown compendió y sistematizó su obra completa en 1939 en *Selected writings*. A lo largo de sus más de trescientas publicaciones, Sherrington realizó numerosas contribuciones en el terreno de la neurofisiología: fisiología de la sangre, psicología de contraste y localización funcional de la corteza motora. Fue también uno de los primeros científicos en trabajar sobre la base neural de las emociones. La crítica en el capítulo séptimo de su obra de 1906 a la teoría de James-Lange, la cual versa sobre la naturaleza y transmisión de las emociones, sigue siendo uno de los mejores textos en su género. La excelencia de su trabajo fue reconocida con el Nobel de fisiología o medicina en 1932.

Legado de un pionero

El camino trazado por Sherrington y los descubrimientos que del mismo se derivaron marcaron la primera mitad del siglo XX. De esta manera, Otto Lewi (1873-1961), de la Universidad de Graz, aportó en 1921 un sólido apoyo al concepto de sinapsis, puesto que identificó un primer neurotransmisor, la acetilcolina, encargado de trasladar la información de neurona a neurona en el sistema nervioso parasimpático. Este hallazgo inauguró, a su vez, una nutrida lista de premios Nobel concedidos a diferentes investigadores por sus respectivos descubrimientos de neurotransmisores y los mecanismos de señalización: John Eccles, Julius Axelrod, Ulf von Euler, Bernard Katz y Thomas Südhof, por citar algunos.

Con todo, el avance real en el conocimiento de las sinapsis descritas por Sherrington en 1897 se debe a su discípulo y colaborador John Eccles (1903-1997), quien insertó finos microelectrodos en esas estructuras para estudiar su electrofisiología. En 1963 recibió el premio Nobel por sus aportaciones sobre las propiedades fisiológicas de la transmisión sináptica. ★

Artículo publicado en *Mente y Cerebro* n.º 87

PARA SABER MÁS

Note on the knee jerk and the correlation of action of antagonistic muscles. C. S. Sherrington en *Proceedings of the Royal Society of London*, vol. 52, págs. 556-564, 1892-1893.

The integrative action of the nervous system. C. S. Sherrington. Yale University Press, New Haven, CT, 1906. Id. Yale University Press, New Haven, 1947.

Obituary notice: Sir Charles Scott Sherrington, O. M., G. B. E., F. R. S., 1857-1952. R. S. Creed en *British Journal of Psychology*, vol. 44, n.º 1, págs. 1-81, febrero de 1953.

The Sherrington school of physiology. D. Denny Brown en *Journal of Neurophysiology*, vol. 20, n.º 5, págs. 543-548, 1957.

Some aspects of Sherrington's contributions to neurophysiology. J. C. Eccles en *Notes Records the Royal Society of London*, vol. 12, n.º 2, págs. 216-225, 1957.

EN NUESTRO ARCHIVO

Comunicación neuronal. Juan Lerma en *MyC*, n.º 12, 2005.

Las sinapsis al detalle. Nils Brose y Ludwig Kolb en *MyC*, n.º 50, 2011.

Suscríbete a Mente&Cerebro

Ventajas para los suscriptores:

- **Envío** puntual a domicilio
- **Ahorro** de hasta un **21%** sobre el precio de portada
  ~~41,40 €~~ 35 € por un año (6 números)
  ~~82,80 €~~ 65 € por dos años (12 números)
- **Acceso gratuito** a la edición digital de los números incluidos en la suscripción
- **Te regalamos** además un número de la colección Cuadernos a elegir (en formato digital)

GRATIS
un número a elegir de la colección
CUADERNOS

www.investigacionyciencia.es/suscripciones
Teléfono: +34 935 952 368

Una red de fieles colegas se esforzaron por hacer llegar a la comunidad internacional los resultados del histólogo hispano. Así lo revela el estudio de sus correspondencias

La difusión de la obra de Cajal

JOSÉ MANUEL SÁNCHEZ RON

En la nómina de los «grandes de todos los tiempos» de la ciencia figura Santiago Ramón y Cajal (1852-1934). Su obra histológica, con la teoría neuronal a la cabeza, continúa vigente y es citada con frecuencia. Da idea de su grandeza la carta que le dirigió el 23 de marzo de 1921 el holandés Cornelius Ubbo Ariëns Kappers, director del Instituto de Investigación Neurológica de la Real Academia Holandesa de Ciencias (en francés en el original):

Estimado y gran maestro:

Su carta del 15 de marzo me ha producido una gran satisfacción, que le agradezco de todo corazón.

Le estoy agradecido, además, por haberme enviado la admirable colección de sus Trabajos.

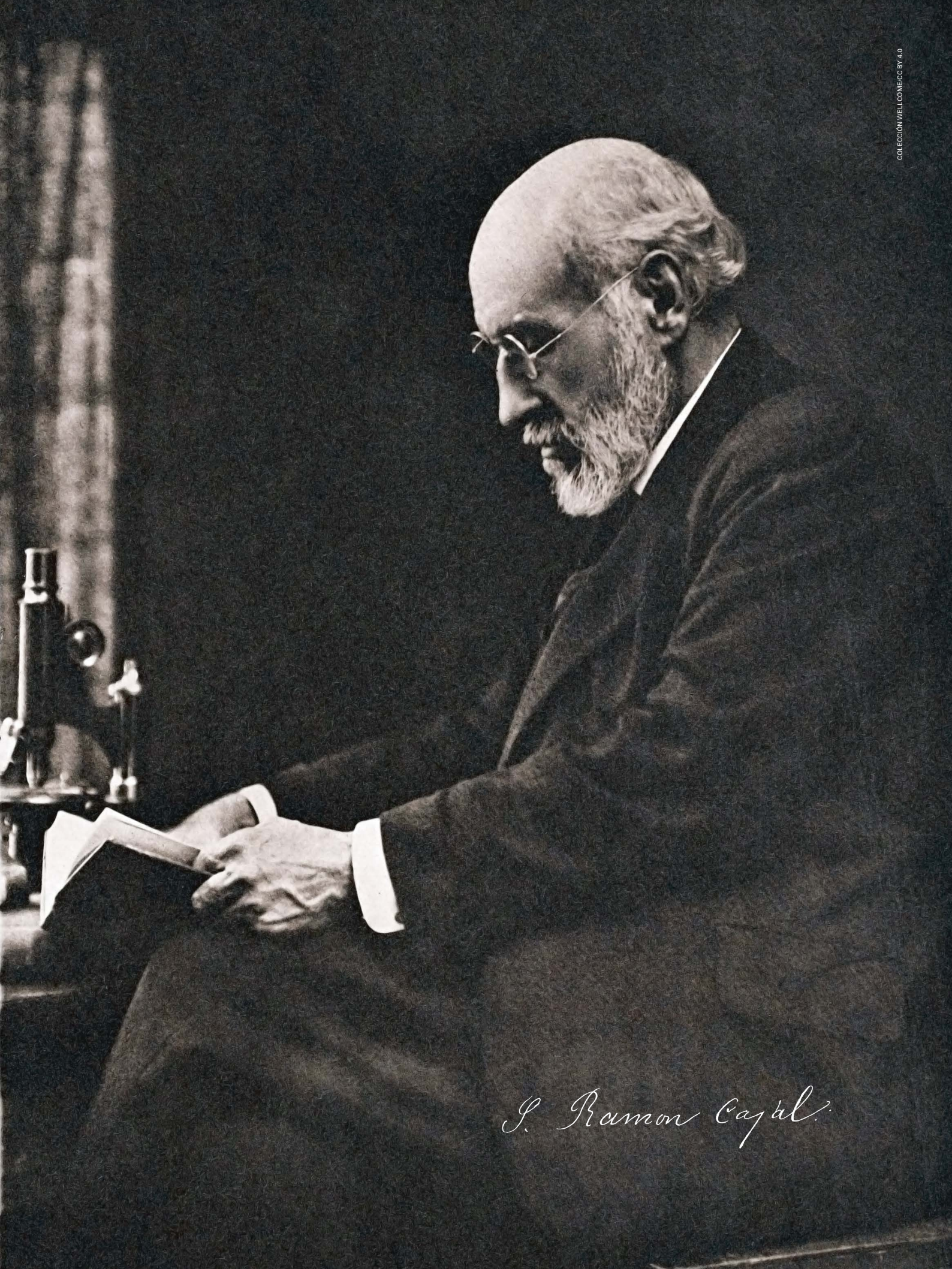
No, no me falta ningún volumen y estoy orgulloso de que mi Instituto los haya recibido de usted mismo, el más grande neurólogo que ha existido y que probablemente jamás existirá.

Unos comienzos difíciles

Las relaciones de Cajal con la comunidad neurocientífica internacional comenzaron realmente con su participación en el Congreso de la Sociedad Anatómica Alemana, celebrado en Berlín en octubre de 1889. Hasta entonces, se tuvo que contentar con seguir a distancia la obra de los neurocientíficos extranjeros más destacados. Sumido en la penuria económica, las obligaciones docentes y familiares, al igual que en sus propias investigaciones, él no se pudo permitir lo que algunos compatriotas suyos hicieron: marchar al extranjero para conocer personalmente a, al menos, algunos de los colegas que admiraba, y también, claro, para poder acceder a las instalaciones y materiales que poseían. Es fácil adivinar un punto de envidia, y de amargura, en una carta que escribió el 1 de enero de 1885 a uno de sus primeros discípulos, el jesuita Antonio Vicent Dolz (1837-1902), quien, desde finales de 1884, se encontraba en Lovaina para completar su formación con el citólogo Jean Baptiste Carnoy:

EL AUTOR

José Manuel Sánchez Ron es miembro de la Real Academia Española y catedrático de historia de la ciencia en el Departamento de Física Teórica de la Universidad Autónoma de Madrid.



COLECCIÓN WELLCOME/CC BY 4.0

Mi querido P. Vicent,

Recibí la suya con gran contento, si bien no dudaba nunca que me escribiría usted y por ella veo lo satisfecho y complacido que usted está al lado de esos sabios.

Yo quisiera también imitarle a usted pero las circunstancias me lo impiden, teniendo que resignarme a ver y seguir aunque de lejos el movimiento científico de la Alemania y de la Bélgica […]

¡Ah! ¡Quién tuviera esos magníficos objetivos a que Fle[m]ming, Strassburger y Carnoy deben sus descubrimientos! ¡Quién pudiera poseer un Seibert 1/6 o un Zeiss 1/18! Aquí desgraciadamente las facultades no tienen material y, aunque yo me empeñara en pedir uno de esos objetivos, no me lo permitiría el decano por falta de fondos. Mucho envidio más aún esa riqueza de medios técnicos de que Vs. gozan, con la que se hace cuanto se quiere. Yo tengo que resignarme con un objetivo 8 de inmersión Verick y este gracias a que es de mi propiedad, que por la facultad no tendría más que un 5 o un 6 Nachet.

El microscopio Verick al que alude se lo había comprado Cajal en 1877, después de cursar las asignaturas del doctorado con Maestre de San Juan. Aquel mismo año, sin embargo, se hizo con un Zeiss, regalo de la Diputación de Zaragoza en agradecimiento al informe que había preparado sobre la epidemia de cólera y las campañas de vacunación emprendidas por Jaume Ferrán. «Al recibir aquel impensado obsequio», escribió en sus *Recuerdos*, «no cabía en mi de satisfacción y alegría. Al lado de tan espléndido Statif, con profusión de objetivos, entre otros el famoso 1,18 de inmersión homogénea, última palabra entonces de la técnica amplificante, mi pobre microscopio Verick parecía desvencijado cerrojo. Me complazco en reconocer que, gracias a tan espiritual agasajo, la culta corporación aragonesa cooperó eficacísimamente a mi futura labor científica, pues me equiparó técnicamente con los micrógrafos extranjeros mejor instalados, permitiéndome abordar, sin recelos y con la debida eficiencia, los delicados problemas de la estructura de las células y del mecanismo de su multiplicación.»

El congreso de Berlín

En octubre de 1889, pagándose el viaje con su propio dinero, Cajal viajó a Berlín para participar en el Congreso de la Sociedad Anatómica Alemana y presentar allí los resultados de sus investigaciones microscópicas sobre la estructura neuronal del sistema nervioso. Aquel suceso fue decisivo en su carrera. Albert Kölliker (1817-1905), el histólogo más notable de su época, catedrático de anatomía humana y director de los Institutos Anatómicos de la Universidad de Wurzburgo, fue el primero en aceptar sus hallazgos. Además, estaban presentes allí científicos de la talla y prestigio de Gustav Retzius, Wilhelm His, Wilhelm Waldeyer, Gustav Schwalbe y Karl Bardeleben.

Después del congreso, Kölliker continuó mostrando gran interés por los resultados que iba obteniendo don Santiago. Así lo muestra la carta que le escribió desde Wurzburgo el 29 de mayo de 1893:

Mi querido amigo:

En primer lugar, le expreso mi más vivo agradecimiento por el envío de su grande y bella obra sobre la retina [se debe referir al artículo, «La rétine des vertebrés», que Cajal publicó en 1892 en La Cellule*], que hace innecesarias otras observaciones. Le quedaré muy agradecido si me envía algunas de sus preparaciones, que muestren los aspectos principales. Le devolveré estas preparaciones, ya que no quiero privarlo de sus materiales de estudio.*

En cuanto al trabajo sobre el asta de Ammon que me anuncia [debe de ser «Estructura del asta de Ammon y fascia dentata», que Cajal publicó en 1893 en Anales de la Sociedad Española de Historia Natural*], estoy dispuesto a traducirlo del español al alemán, ya que he aprendido bastante bien su idioma, por la necesidad de estudiar sus memorias.*

Solamente le ruego que encargue copiar su manuscrito a una persona que tenga una letra clara, porque me resulta bastante difícil leer la suya. Estaré en Wurzburgo hasta los primeros días del mes de agosto y me haría falta tener antes su manuscrito.

Kölliker cumplió su promesa y la traducción del artículo de Cajal apareció publicada («Beiträge zur feinere Anatomie des Grossen Hirns. I. Über die feinere Struktur des Ammonshornes») en *Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie* (1893).

Reconocimiento internacional

Las noticias del reconocimiento que los trabajos de Cajal recibieron en Berlín se difundieron pronto en la comunidad científica. El 11 de enero de 1890, Mihály Lenhossék, entonces disector y profesor asociado en el Instituto Anatómico de la Universidad de Basilea, escribía a su colega español una carta que ayuda a comprender los obstáculos con los que este se había encontrado hasta entonces:

Los descubrimientos innovadores que recientemente viene usted publicando sin interrupción me han llenado de admiración hacia su talento, tanto por el hallazgo de hechos nuevos como por representarlos gráficamente de modo perfecto. Considero sus hallazgos las aportaciones más importantes que conozco desde hace décadas en el terreno de la anatomía microscópica. Esta admiración la comparten los señores His y Kölliker, con quienes he tenido largas

conversaciones aquí en Basilea durante los meses de octubre y noviembre, y también otros colegas. Debo decir cuánto lamento no haber comprendido todo el significado de sus descubrimientos enseguida, cuando usted hace aproximadamente dos años tuvo la amabilidad de enviarme su trabajo sobre la médula, y haberme expresado tan escépticamente acerca de ellos hasta hace menos de un año; espero que no tenga usted en cuenta mi escepticismo. Ha sido una buena lección para que en mi futura actividad científica me abstenga de opinar sobre datos de contenido factual sin haberlos comprobado antes.

Claro que tampoco era siempre fácil reproducir los resultados de Cajal. En una carta que le escribió el 9 de diciembre de 1890 Arthur van Gehuchten, profesor de Anatomía de Lovaina, señalaba este punto:

Distinguido y muy sabio colega:

Lleno de admiración por los bellos resultados que usted ha conseguido y por los espléndidos descubrimientos que ha hecho en la cuestión tan difícil, tan oscura y, sin embargo, tan importante de la estructura microscópica del sistema nervioso central, he intentado ya muchas veces hacer una serie de preparaciones demostrativas, que podría utilizar en mis lecciones sobre el sistema nervioso del hombre. Sin embargo, no sé cómo explicarle que una verdadera mala suerte me persigue y no consigo nunca resultados satisfactorios.

He aplicado su método a médulas de embriones de pollo y a médulas de animales recién nacidos y apenas si consigo aquí y allá una célula nerviosa coloreada o algunas fibras que muestran una o dos colaterales.

Le quedaría muy agradecido, distinguido colega, si me diera personalmente algunas indicaciones acerca de la forma en que usted trabaja, e incluso me permito preguntarle si, entre las numerosas preparaciones que usted ha debido hacer para conseguir sus importantes descubrimientos, no tendría por ahí algunas sobrantes que quisiera fueran de utilidad para sus colegas con el máximo interés por el tema.

El propio Cajal se daba perfecta cuenta de la dificultad asociada a sus investigaciones, no solo por cuestiones de habilidad técnica sino por la complejidad de la materia sobre la que trabajaba. A Gustav Retzius, al que volveré más adelante, le confesaba el 28 de enero de 1900:

La estructura cerebral humana es de una complicación enorme, mucho más grande de lo que el examen del cerebro de los mamíferos nos había hecho presumir. Y lo más grave de todo es que el cerebro adulto no permite teñir ninguna arborización nerviosa terminal (el cromato de plata o el método de Cox impregnan solo dendritas y axones, no ramas nerviosas terminales). Aun en el niño de un mes es raro hallar arborizaciones procedentes de fibras de la sustancia blanca. No hay pues más remedio que combinar los resultados obtenidos en fetos (donde se ven particularmente los plexos sensoriales) con los logrados en el niño y en el adulto, aunque se corre el riesgo de tomar por definitivas no pocas disposiciones que deben cambiar mucho con la salud.

Otro de los que se esforzaron en difundir los trabajos de Cajal fue el suizo Wilhelm His, discípulo de Rudolf Virchow y de Kölliker, al que Lenhossék mencionaba en su carta. His era catedrático de anatomía en la Universidad de Leipzig desde 1872 (también era director de la revista *Archiv für Anatomie und Entwickelungsgeschichte*, la sección anatómica del *Archiv für Anatomie und Physiologie*). El 14 de agosto de 1890, His escribía a Cajal:

Distinguido colega:

De regreso del congreso de Berlín desde hace días, he venido a pasar mis vacaciones a Suiza y aprovecho el primer momento libre para informarle brevemente sobre la sección anatómica del Congreso [Internacional de Medicina]. He mostrado sus bellas preparaciones en el Instituto Anatómico, sobre todo las divisiones de las fibras sensoriales y sus colaterales, las células de la sustancia gris, las células epiteliales de la médula y las células bipolares de los ganglios raquídeos. En mi comunicación sobre la histogénesis de los elementos nerviosos y sus relaciones mutuas he tenido ocasión de referirme varias veces a sus bellos descubrimientos, así como al del Sr. Golgi. Espero poder enviarle dentro de unas semanas un ejemplar de mi comunicación.

En general, se ha lamentado mucho su ausencia. Ha habido una sección muy brillante. Los señores Kölliker y Golgi han figurado entre nuestros presidentes y la discusión sobre el sistema nervioso ha estado en parte animada.

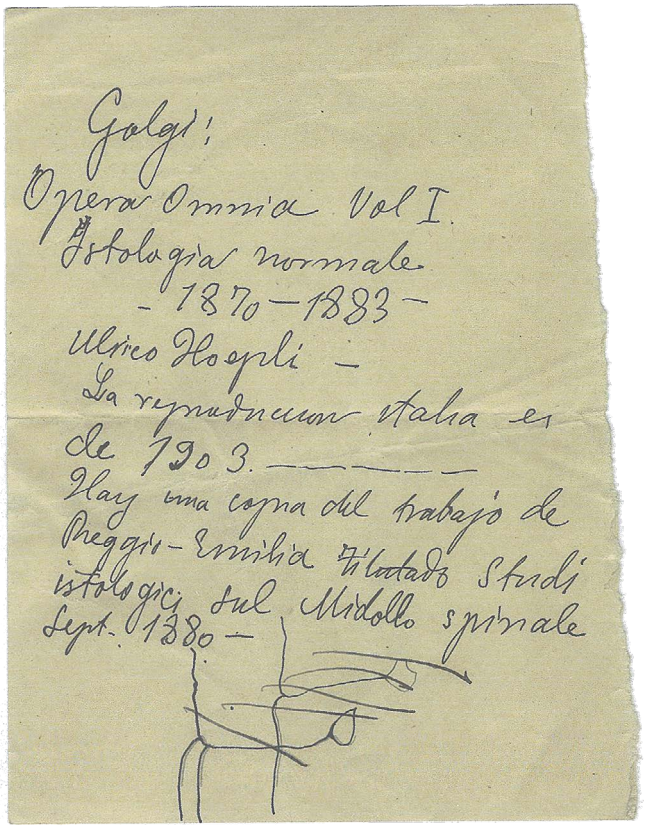
His también contribuyó a difundir los resultados de Cajal a través de su privilegiada relación con el *Archiv für Anatomie und Physiologie*. Así, el 25 de febrero de 1893 se dirigía a su colega español agradeciéndole «su nueva publicación sobre el sistema nervioso» [se trataba de «El nuevo concepto de la histología de los centros nerviosos», conferencias pronunciadas en la Academia y Laboratorio de Ciencias Médicas de Cataluña y publicadas en la *Revista de Ciencias Médicas de Barcelona* en 1892], y haciéndole la siguiente proposición:

Desde que tengo la satisfacción de conocer sus trabajos histológicos, que han hecho progresar tanto nuestros conocimientos del sistema nervioso, lamento que dichos trabajos solamente sean conocidos en el ambiente alemán a través de las citas ofrecidas por los señores Kölliker, Waldeyer y otros.

Las notas que usted ha publicado en el Anatomischer Anzeiger no han podido dar más que una idea incompleta de sus trabajos. Opino, por tanto, que sería muy favorable para la ciencia y para usted mismo si publicara en alemán una memoria semejante al «Nuevo concepto» que acaba de editar.

Si le parece bien esta idea, me encargaría de corregir la traducción de su memoria y de que se imprimiera en el Archiv für Anatomie und Physiologie (anat. Abt.)*, del que soy redactor. Le propongo traducir el «Nuevo concepto» tal como pienso, aunque quizá prefiera usted incluir algunos cambios, dando mayor extensión a una u otra de sus exposiciones, añadiendo datos más recientes. En cuanto a las figuras, podemos encargar su copia aquí, bien a partir de sus dibujos originales o a partir de los ejemplares de su «concepto».*

Cajal aceptó la propuesta y envió a His su manuscrito, que este hizo que tradujeran, publicándose el mismo año [«Neue Darstellung vom histologischen Bau des Centralnervensystems», *Archiv für Anatomie und Entwickelungsgeschichte, Supplementband*, 1893]. Lejos estaban ya, como vemos, los tiempos en los que Ramón y Cajal tenía que pagar de su propio bolsillo las publicaciones y enviárselas a científicos extranjeros con la esperanza de que estos reparasen en ellas. Ahora contaba con una red, cada vez más extensa, de fieles colegas que se esforzaban por difundir en la comunidad científica internacional (principalmente en la germano parlante) los resultados del histólogo hispano.



CORTESÍA DEL AUTOR

Notas autógrafas de Cajal sobre sus críticas a Golgi.

Cajal y Retzius

Otra conexión importante fue la del sueco Gustav Magnus Retzius, una figura destacada en el dominio científico (realizó contribuciones notables a la embriología, fisiología y anatomía descriptiva del sistema nervioso), a quien Cajal conoció, como apunté, en el Congreso Anatómico de Berlín de 1889. Catedrático de anatomía en el Real Instituto Médico-Quirúrgico Carolino (más tarde Instituto Karolinska), Retzius fue, junto con Kölliker, uno de los primeros conversos a la «causa cajaliana». Entre la correspondencia que ambos intercambiaron se hallan cartas muy interesantes. Así, el 25 de junio de 1891, Retzius se dirigía a Cajal desde Estocolmo (le escribía en alemán, mientras que la mayor parte de los científicos citados hasta ahora lo hacían en francés):

Distinguido colega,

Muchas gracias por su amable carta y los interesantes envíos. Cada nuevo trabajo suyo nos ofrece luz en grandes cuestiones oscuras. Como yo también me ocupo de investigaciones en el terreno del sistema nervioso, sus trabajos me interesan muy especialmente. Ya he informado a menudo en las sociedades y academias científicas de aquí sobre sus descubrimientos y le he propuesto como miembro de nuestra Asociación de Médicos. Espero que reciba pronto el diploma […]

Espero, distinguido colega, poder iniciar una relación más estrecha y alguna vez verlo entre nosotros en Suecia [¿una alusión, tal vez, a que podría recibir el premio Nobel de medicina (que obtuvo en 1906)?].

El 16 de diciembre de 1894, Retzius informaba a Cajal:

Distinguido colega:

Acabo de recibir dos trabajos suyos extraordinariamente interesantes sobre los ganglios cerebrales, que le agradezco cordialmente [«Estructura del ganglio de la habénula de los mamíferos», Anales de la Sociedad Española de Historia Natural, 1894; «Algunas contribuciones al conocimiento de los ganglios del encéfalo», Anales de la Sociedad Española de Historia Natural, 1894].

Al mismo tiempo le comunico que me he permitido dedicarle el sexto volumen de mis Biologische Untersuchungen [«Investigaciones Biológicas», 1894], como testimonio de mi profundo reconocimiento de sus grandes servicios en el terreno de la neurología. El volumen en cuestión está ya terminado y se lo enviaré dentro de algunos días.

Desde Madrid, el 28 de diciembre, Cajal agradecía el honor que Retzius le hacía:

Agradezco en el alma la distinción que usted me hace con dedicarme el 6.° tomo de sus monumentales y admirables Biologische Untersuchungen, asociando mi humilde nombre al de usted por tantos títulos ilustre y autorizado en las ciencias anatómicas. La edad, lejos de hacerle cejar en sus empeños, le presta a usted nuevas fuerzas para los trabajos de laboratorio; de tal modo que si continúa usted así durante algunos años sus obras vendrán a formar una verdadera biblioteca de anatomía e histología comparadas.

Yo trabajo ahora en la estructura del tálamo óptico y tubérculos cuadrigéminos. He recogido ya algunos datos, pero necesito mucho más tiempo de investigación para finalizar mis estudios, que formarán una monografía bastante voluminosa y con algunas láminas.

Al igual que Kölliker, Retzius se esforzaba por aprender español para leer a Cajal, como se comprueba en la carta que le escribió el 14 de mayo de 1896:

Querido colega y amigo:

Acabo de recibir el volumen I de la Revista Trimestral Micrográfica, que me ha enviado y que agradezco cordialmente. Con esta nueva publicación veo que ha iniciado usted la edición de una nueva revista. Es una gran empresa con la que sin duda piensa dar un nuevo impulso a la ciencia española. Ha hecho usted otro gran servicio a su patria, por el que le felicito cordialmente.

A nosotros, pobres extranjeros, nos plantea una cierta dificultad: poder leer correctamente el idioma español. Conociendo las lenguas latina y francesa que estudiamos en la escuela, no nos resulta imposible entender y estudiar también la española. Hace tiempo compré un diccionario español para leer sus trabajos. De vez en cuando se tropieza con dificultades, pero no son insuperables.

Oposición a la teoría neuronal

Otra carta interesante es la que Retzius envió a Cajal el 31 de diciembre de 1898, y ello por lo que señalaba sobre ciertos rechazos que se estaban produciendo a la teoría neuronal:

Me ha dicho Von Lenhossék que los neurólogos alemanes, con [Franz] Nissl a la cabeza, han iniciado una batalla contra la nueva teoría nerviosa, la llamada teoría de la neurona, de cuya formulación responsabilizamos a usted por encima de todos. El señor Nissl se apoya en Apáthy y Bethe. Sin embargo, esto es totalmente inadecuado. Apáthy ha comprobado haces fibrilares claros en las células ganglionares de los vertebrados y Bethe los ha podido imitar. Las demás teorías y especulaciones de Apáthy y Bethe no se basan, sin embargo, en hechos reales sino que, en su mayor parte, están sacadas del aire. Las fibrillas celulares pueden conciliarse muy bien con las experiencias que se han realizado con el método de Golgi.

Es muy extraño que histólogos que no han trabajado con el método de Golgi pretendan acabar con los grandes e innovadores hallazgos que se han conseguido con él. Ahora es necesario defender la admirable teoría nerviosa de tales ataques. Lenhossék se prepara para ello. No obstante, antes que nadie debe también defender la fortaleza usted, que fue la cabeza de la formulación de la teoría.

Entre los que se oponían a la teoría neuronal de Cajal a la que se refería Retzius, figuró Camillo Golgi (con quien Cajal compartió el Nobel), el responsable de la introducción del método de coloración argéntica para teñir células nerviosas. Pero la historia de esta batalla (de la que resultó victorioso el científico español) es demasiado larga para poder intentar siquiera esbozarla aquí. Simplemente diré que Cajal la tuvo siempre muy presente. De hecho, uno de sus últimos trabajos (fue publicado en 1933 bajo el título «¿Neuronismo o reticularismo? Las pruebas objetivas de la unidad anatómica de las células nerviosas») estuvo dedicado a, como él mismo señaló en la introducción: «Una exposición sucinta de las observaciones contrarias a la concepción de Apáthy, Bethe y Held. Mi propósito es describir brevemente lo que yo he visto en cincuenta años de trabajo y lo que cualquier observador, exento de prejuicios de escuela, puede fácilmente comprobar, no en tal o cual célula nerviosa, acaso mal fijada o de tipo anormal, sino en millones de neuronas vigorosamente coloreadas por diversos métodos de impregnación» ★

Artículo publicado en *Investigación y Ciencia* n.º 521

PARA SABER MÁS

Recuerdos de mi vida. Santiago Ramón y Cajal. 3.ª edición. Imprenta de Juan Pueyo, Madrid, 1923.

Santiago Ramón y Cajal. José María López Piñero. Publicacions de la Universitat de Valencia, 2006.

Epistolario. Juan Fernández Santarén, Santiago Ramón y Cajal. La Esfera de los Libros, 2014.

EN NUESTRO ARCHIVO

Hace 100 años. Efemérides relativa a Santiago Ramón y Cajal. J. M. López Piñero en *IyC*, noviembre de 1988.

Cajal y la estructura histológica del sistema nervioso. J. M. López Piñero, *en este mismo número*.

El punto de partida de la obra neurohistológica de Cajal. J. M. López Piñero, *en este mismo número*.

Para que los vertebrados se adapten a las diversas condiciones ambientales y fisiológicas resultan básicos los cambios en las conexiones del sistema nervioso, en la morfología y función de la glía y en su interacción con las neuronas. En pocas palabras, se requiere plasticidad neural

Plasticidad neural

MANUEL NIETO SAMPEDRO

Corría el año 1890 cuando el psicólogo William James introdujo el término *plasticidad* para describir la naturaleza modificable del comportamiento humano. En los últimos años del siglo XIX, Santiago Ramón y Cajal propuso que estas modificaciones comportamentales tendrían seguramente un sustrato anatómico. Sin embargo, tras la muerte de Cajal se adoptó una forma rígida de ver el sistema nervioso central (SNC) adulto. Se suponía que, una vez terminado su desarrollo, la anatomía de esta estructura nerviosa se mantenía inalterable, salvo los procesos degenerativos.

Frente a esa corriente de opinión general, Liu y Chambers demostraron en 1958 el fenómeno de formación de brotes axonales en el SNC adulto. En los últimos decenios se han acumulado pruebas abrumadoras de que el sistema nervioso mantiene, durante toda la vida del organismo, la capacidad de modificación anatómica y funcional.

Se admite hoy que las redes neuronales que componen el sistema nervioso de los mamíferos permanecen plásticas, modificables, a lo largo del curso entero de la vida de estos organismos. Dicha plasticidad constituye una de sus adaptaciones más importantes. Englobado bajo la denominación de plasticidad neural (el adjetivo se refiere a neurona y glía), el concepto está plenamente aceptado. Ahora se trata de descubrir sus bases celulares y moleculares. Los estímulos que inducen la plasticidad neural abarcan experiencias de todo tipo, presiones ambientales, modificaciones en el estado interno del organismo o lesiones.

Neuronas y glía, una unión funcional

Las principales clases celulares del tejido nervioso son las neuronas y las células gliales. En el caso de las primeras, se trata de células especializadas en la recepción y transmisión rápidas de mensajes; tienen cuerpo pequeño y múltiples ramificaciones que cubren una superficie extensa, lo que permite optimizar su intercomunicación.

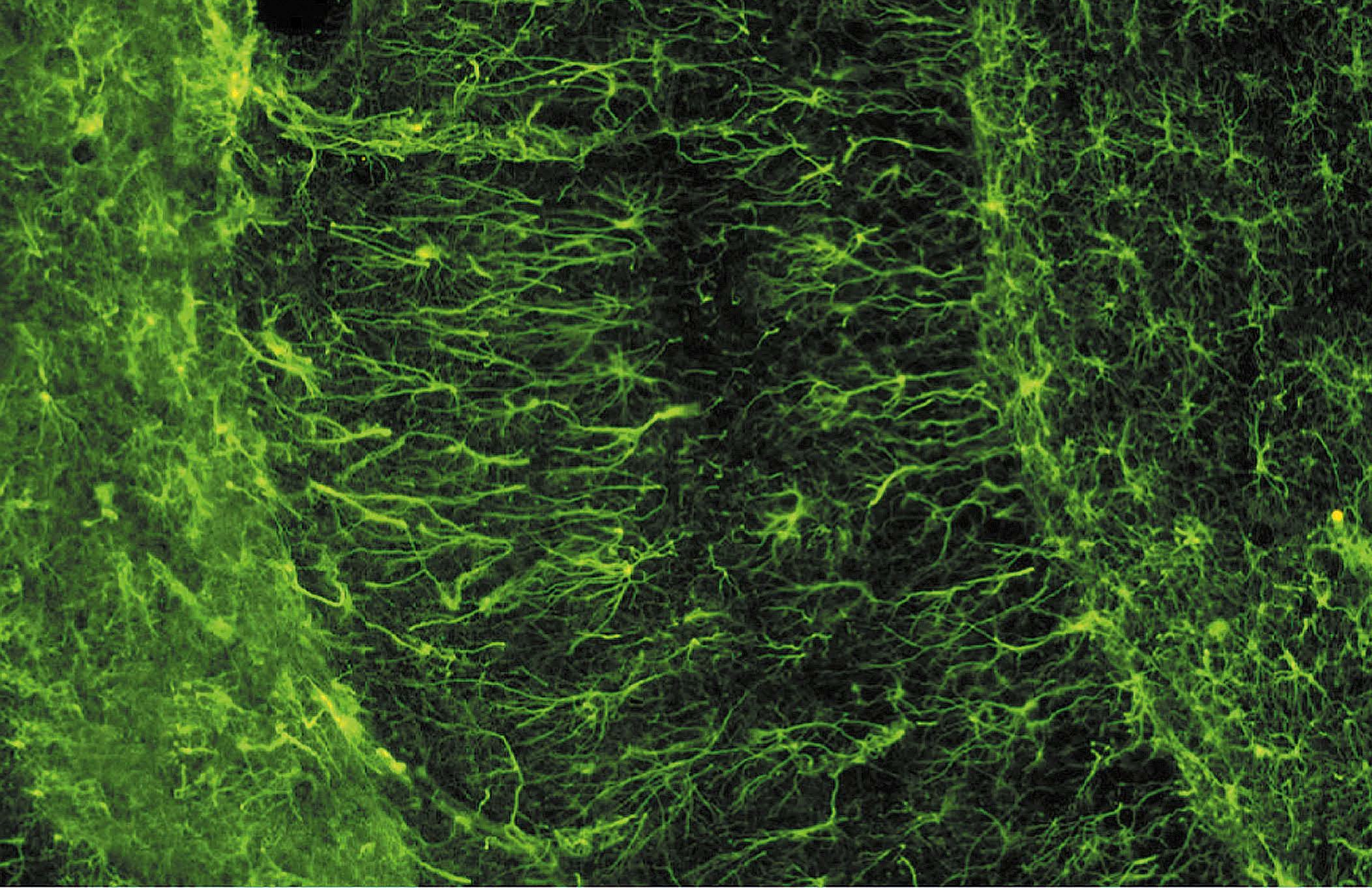
El cerebro humano contiene más de diez mil millones de neuronas; el cerebelo, de diez a cien mil millones. Las sinapsis, o contactos sinápticos, son los sitios donde una neurona transmite el mensaje o impulso nervioso a otra neurona. Por lo general, una de estas células del SNC recibe decenas de miles de contactos sinápticos, aunque las neuronas de Purkinje del cerebelo pueden recibir hasta 200.000.

En síntesis: Respuesta conjunta

1 El tejido nervioso consta de asociaciones de grupos de neuronas y células gliales que actúan como unidades de función fisiológica.

2 En estos conjuntos dinámicos, las células gliales ejercen de controladoras del microambiente celular en lo que se refiere a la composición iónica, niveles de neurotransmisores y suministro de citocinas y otros factores de crecimiento.

3 La plasticidad del sistema nervioso central de los mamíferos está dirigida a potenciar los procesos de aprendizaje y memoria.



TODAS LAS IMÁGENES SON CORTESÍA DE MANUEL NIETO SAMPEDRO

Los astrocitos presentes en el hipocampo de una rata adulta normal se denominan astrocitos en reposo. Sus múltiples prolongaciones están en contacto íntimo con neuronas y capilares sanguíneos.

Las conexiones entre neuronas dan lugar a circuitos neuronales. En buena medida, la plasticidad del sistema nervioso es plasticidad sináptica; concierne, pues, a la posibilidad de modificación del tipo, forma, número y función de las sinapsis y, por ende, de los circuitos neuronales. Procesos tan dispares como el aprendizaje y la memoria, la respuesta a situaciones fisiológicas diversas (el embarazo o la sed) y la recuperación después de sufrir lesiones tienen por base común la plasticidad sináptica.

Sin embargo, la función del tejido nervioso solo puede comprenderse si tomamos en consideración las otras células características de este tejido, las gliales. Desde hace tiempo se sabe que el número de células gliales decuplica el de neuronas y que la glía constituye aproximadamente la mitad de la masa del tejido nervioso.

En 1859 Rudolf Virchow descubría la glía; la definió como una suerte de cola o pegamento nervioso. Cristalizó así una imagen estática de la misma, que persistió entre neuroanatomistas y neuropatólogos a lo largo de los 100 años siguientes. Pero esa visión ha cambiado en los últimos decenios, en paralelo a la consideración de la función nerviosa; dominada esta antaño por un enfoque neuronal, se contempla hoy desde la perspectiva de una unidad funcional neurona-glía, que abarca, por tanto, el desarrollo neural, la actividad nerviosa, su mantenimiento y sus manifestaciones patológicas.

La idea de una unidad funcional dinámica neurona-glía debe su formulación explícita a Alarik Arenander y Jean de Vellis, de la Universidad de California en Los Ángeles, y, más tarde, al autor (Nieto Sampedro), quienes llamaron la atención sobre ese conjunto formado por una neurona y su glía asociada, que permite y potencia la función y plasticidad del mismo.

Los tipos fundamentales de glía en el SNC son la oligodendroglía, la astroglía y la microglía. De ellos, los dos últimos guardan una relación más directa con la plasticidad neural. Los astrocitos, o células astrogliales, se hallan íntimamente asociados, por una parte, a las neuronas y, por otra, al resto del organismo. Además de constituir la envoltura de las sinapsis centrales, forman la membrana limitante glial (*glia limitans*), es decir, la frontera entre el organismo y su SNC, una capa de cuerpos de astrocitos y su lámina basal asociada. A los astrocitos se debe también la barrera hematoencefálica. Sensibles a iones, potasio sobre todo, los astrocitos unen, transportan y metabolizan neurotransmisores. Hay incluso tipos capaces de despolarizarse en respuesta a los neurotransmisores excitatorios y de conducir potenciales

de acción. Por otra parte, los pies terminales de la astroglía se hallan en contacto con los vasos sanguíneos. Poseen regiones especializadas de alta conductancia que controlan el paso de nutrientes, oxígeno, vitaminas y hormonas de la sangre al tejido nervioso.

Todos los astrocitos se comunican directamente entre sí mediante uniones comunicantes (*gap-junctions*). Es muy probable que se den uniones mixtas del mismo tipo en virtud de las cuales establezcan comunicación también directa con las neuronas. De hecho, Steve Smith, hoy en la Universidad de Salud y Ciencia de Oregón, y su equipo comprobaron que los astrocitos se comunicaban entre sí y con las neuronas mediante olas de iones calcio (Ca^{2+}). El contacto de estas ondas de Ca^{2+} con las neuronas movilizaba el Ca^{2+}, es decir, lo sacaba de sus sitios de almacenamiento intracelular, con consecuencias fisiológicas diversas.

Para liberar glutamato, el neurotransmisor excitatorio más abundante en el SNC, los astrocitos no precisan vesículas. Además, sintetizan óxido nítrico, un neuromodulador altamente difusible, que puede afectar de un modo poderoso a neuronas y glía. Semejante elenco de propiedades confiere a los astrocitos la capacidad de vigilar sin cesar la actividad de las neuronas y de modificarla directa e indirectamente. Operan como controladores del microambiente neural, con mecanismos de retroalimentación. Entre sus misiones principales corresponde a los astrocitos mantener la composición de este microambiente estable y adecuado para la actividad neuronal habitual. Cualquier modificación desencadena una respuesta glial compensatoria: eliminar el exceso de moléculas neuroexcitatorias (antes de que alcancen niveles excitotóxicos) o producir factores neurotróficos que permitan el tamponamiento efectivo de la concentración de Ca^{2+} intracelular, para así evitar la apoptosis neuronal. (Se lláma apoptosis a la muerte celular que forma parte del programa de desarrollo de un organismo. Se distingue de la necrosis en que produce la eliminación rápida y completa de los residuos celulares.)

Aunque se conocen bastante menos las propiedades de la microglía, se está experimentando un avance notable en la investigación sobre este tipo de célula glial, que desempeña una función esencial en la intercomunicación entre los sistemas nervioso e inmunitario.

Renovación de sinapsis

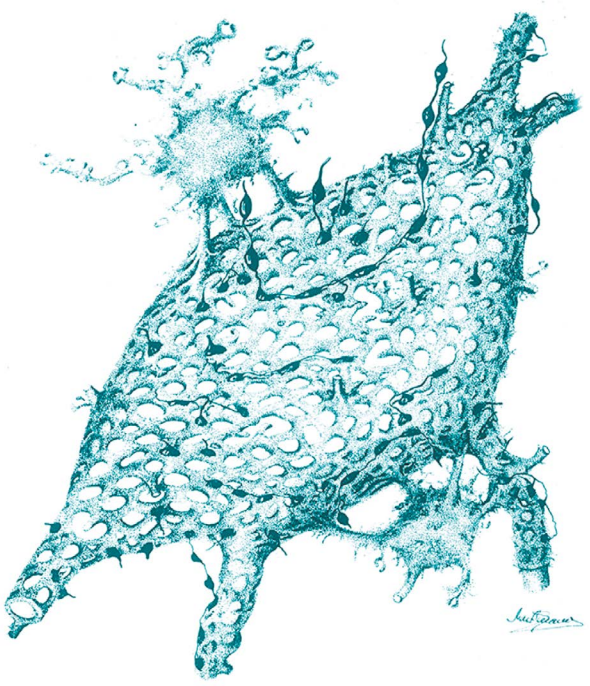
La expresión máxima de la plasticidad neural de un organismo se observa, durante el desarrollo, en el período de sinaptogénesis. En el curso de la misma, las sinapsis pasan por ciclos de formación y regresión.

En 1941, Clark C. Speidel observó el proceso sinaptogénico en las terminaciones sensoriales del renacuajo vivo. El investigador contempló, en una misma arborización sensorial, terminales en reposo, otros en proceso de crecimiento y otros terminales en clara regresión. Con el tiempo y de acuerdo con las condiciones ambientales, algunos terminales en reposo se transformaban en conos de crecimiento; otros que estaban creciendo se estabilizaban o degeneraban. En definitiva, Speidel constató que, en el sistema nervioso en desarrollo, las sinapsis eran estructuras dinámicas.

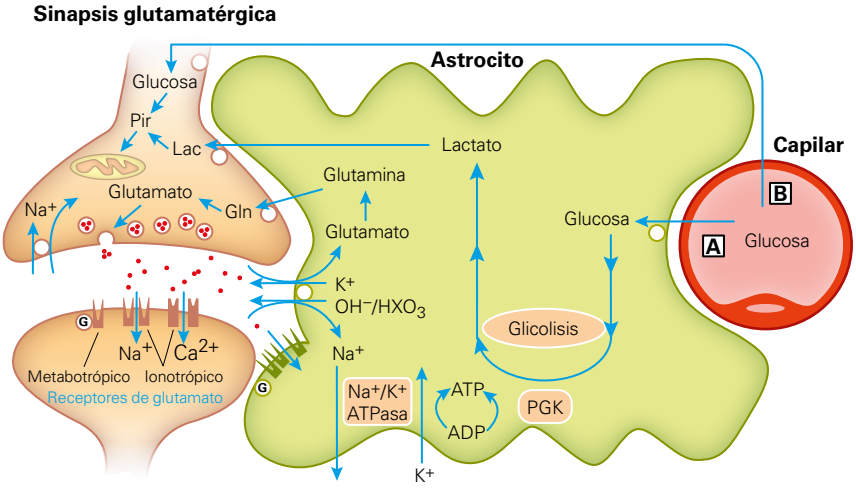
La renovación de las sinapsis se mantiene en mamíferos adultos de manera más limitada, aunque suficiente para mediar cambios en su tipo, forma, número y función. La renovación de una población de sinapsis implica la ruptura de unos contactos sinápticos y su sustitución por otros nuevos. Dentro de esta población, una sinapsis individual puede desaparecer sin ser reemplazada; asimismo, puede formarse una sinapsis nueva donde antes no existía ninguna.

En el caso más general, el proceso de renovación sináptica abarca cuatro etapas: desconexión de las sinapsis; iniciación y crecimiento de terminales axonales novedosas; formación de contactos sinápticos nuevos, y maduración de las sinapsis recientes, es decir, aparición de vesículas sinápticas y densidades pre y postsinápticas.

En cada uno de estos pasos, se sabe que la glía puede o debe intervenir de forma activa. Los terminales presinápticos que participan en la renovación de sinapsis surgen de axones preexistentes, en un proceso de formación de brotes axonales. Dependiendo del punto de



Cuando Lafarga, Berciano y Blanco, de la Universidad de Cantabria, reconstruyeron la imagen tridimensional de un núcleo del cerebelo de la rata sumando secciones consecutivas muy finas, teñidas específicamente para la glía, la imagen obtenida fue la de una neurona envuelta en una malla de delicadas prolongaciones astrocíticas. Los agujeros de la malla corresponden a los sitios de contacto sináptico.



La plasticidad del sistema nervioso solo puede comprenderse si tomamos en consideración las funciones complementarias de los componentes celulares esenciales del tejido, o sea, neuronas, células gliales y capilares sanguíneos.

origen del brote en el axón, se distinguen varios tipos, a saber: los brotes terminales o ultraterminales son extensiones del terminal presináptico; los brotes colaterales surgen como una rama nueva del axón, independiente de otras terminaciones nerviosas preexistentes, y si el brote se origina como continuación renovada del muñón de un axón seccionado, se habla de brote regenerativo.

La formación de brotes axonales es independiente de la posible formación subsecuente de nuevas sinapsis. De hecho, en el SNC, estos degeneran con frecuencia y nunca llegan a establecer sinapsis. Así pues, el término «brote axonal» designa simplemente un tipo de respuesta de crecimiento, que puede o no ser el primer paso en la formación de una nueva sinapsis.

En todo caso, el proceso de renovación de sinapsis y su importancia evolutiva están en el origen y son el eje de la plasticidad neural. Un sistema nervioso con mayor capacidad de renovación de sinapsis y, por ende, con mayor plasticidad de sus circuitos neurales confiere una ventaja adaptativa al organismo, que la evolución selecciona. En este sentido, la regulación hipofisaria del estado de hidratación, del parto o la lactancia suministran un claro ejemplo de funcionamiento de la unidad que forman la neurona y la glía, así como de las ventajas adaptativas que una renovación sináptica más rápida y eficaz confiere a los mamíferos sobre otros organismos.

Los axones secretores de la neurohipófisis se originan en las neuronas magnocelulares del núcleo supraóptico del hipotálamo y terminan en los espacios que rodean a capilares fenestrados. Aquí descargan sus productos de secreción, péptidos hormonales. Dos de estos péptidos, la oxitocina y la vasopresina, ejercen efectos muy bien caracterizados; controlan la retención de agua y la contracción de la musculatura lisa. En una rata hembra hidratada y que no está preñada ni en período de lactancia, las neuronas del núcleo supraóptico se encuentran separadas unas de otras por astrocitos. De forma similar, sus terminaciones axonales están aisladas de los capilares por los pituicitos, células astrogliales especializadas que rodean por completo estos terminales.

La privación de agua durante cuatro o más horas, la lactancia y los estadios avanzados del embarazo, así como el parto, inician la siguiente cascada de acontecimientos: primero, el retraimiento de los procesos gliales y, en consecuencia, la aparición de contactos tanto entre los cuerpos celulares como entre las dendritas de neuronas vecinas, posibilitando el acoplamiento electrotónico entre estas neuronas; segundo, la aparición de contactos sinápticos entre neuronas magnocelulares adyacentes; tercero, la retracción de los pituicitos, permitiendo con ello el acceso de los terminales axonales al espacio perivascular; cuarto, la sustitución de la actividad eléctrica irregular y lenta de las neuronas supraópticas por un ritmo rápido de actividad continua, con descargas ocasionales de alta frecuencia, y quinto, la aparición de síntesis de proteínas, en particular de las hormonas arriba indicadas y sus precursores.

Todos estos cambios ocurren de forma concomitante con la respuesta fisiológica apropiada (por ejemplo, la retención de agua en los riñones o el aumento de la presión mamaria). Se trata de cambios reversibles. Además, confieren al organismo la posibilidad de sobrevivir en ambientes con humedad variable y a procrear en ellos con éxito.

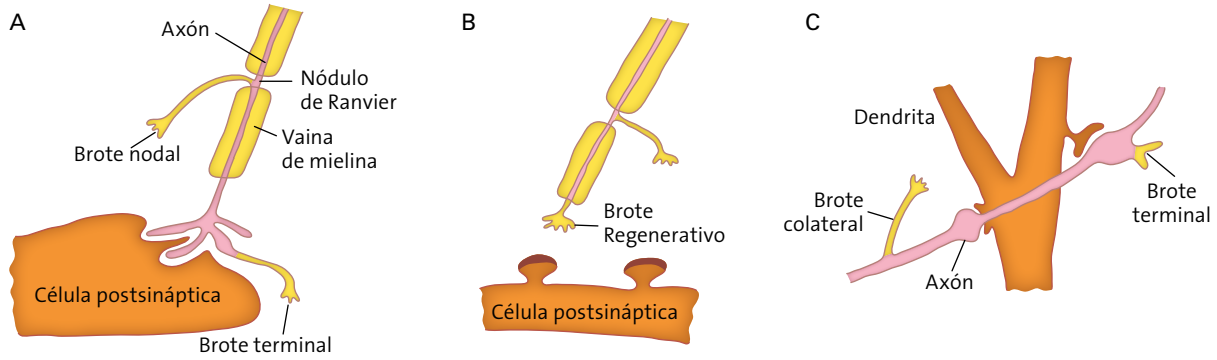
Sinaptogénesis reactiva

Los ciclos de formación y regresión sinápticos observados por Speidel durante el desarrollo del renacuajo y por otros investigadores en el sistema hipotalámico o en el núcleo rojo de mamíferos adultos son casos claros de renovación sináptica inducida por estímulos naturales. Desde principios del siglo xx, diversos investigadores, entre otros Cajal y Jorge Francisco Tello, discípulo del primero, han venido proponiendo que la plasticidad opera en el sistema nervioso durante toda la vida del organismo. Las ventajas adaptativas resultantes de una renovación de sinapsis eficaz en las estructuras nerviosas asociadas al aprendizaje y la memoria pueden inferirse de las modificaciones conductuales que causan y de sus consecuencias evolutivas, entre ellas, el éxito de la especie humana.

No resulta fácil demostrar, por vía experimental, la renovación espontánea de sinapsis en el SNC de mamí-

Brotes axonales

En el sistema nervioso de mamíferos adultos, los nuevos terminales son, en general, brotes derivados de axones preexistentes. Los diversos tipos de brotes axonales se clasifican de acuerdo con el lugar del axón original: los brotes nodales nacen en los nódulos de Ranvier de las fibras mielinizadas. En el caso más general, estos brotes se denominan colaterales, en particular si el axón originario carece de mielina. Los brotes terminales o ultraterminales se originan en el botón terminal. La figura esquematiza su apariencia en dos casos: *A*) en la unión neuromuscular; *C*), en una sinapsis típica del sistema nervioso central, formada entre un axón y una espina dendrítica. Si un axón es interrumpido por una lesión, el muñón terminal puede originar brotes regenerativos (*B*).



feros adultos. A diferencia de la cola del renacuajo utilizada por Speidel, el sistema nervioso central de los mamíferos adultos se resiste *in vivo* a la observación microscópica repetida. En un mismo animal, la observación de estructuras que implican la renovación de sinapsis ocurre en forma de «instantáneas»; las estructuras a que aludimos son axones en proceso de degeneración junto con otros en proceso de crecimiento o estructuras postsinápticas (en particular, densidades postsinápticas) desocupadas. Al no ser consecutivas en el tiempo, tales observaciones solo pueden considerarse pruebas circunstanciales de la existencia de renovación de sinapsis.

Los registros electrofisiológicos podrían ayudarnos a detectar la renovación sináptica en el animal vivo, en condiciones adecuadas. Pero cabe tal cúmulo de interpretaciones alternativas que resulta muy raro poder llegar a una conclusión tajante. Para establecer la presencia de renovación sináptica se requieren estudios anatómicos y electrofisiológicos concomitantes.

Dadas las dificultades técnicas, en los últimos decenios del siglo xx, las investigaciones se centraron en los sistemas en los que esta renovación se iniciaba mediante la inducción de un estímulo experimental, para analizar luego las respuestas expresadas. La perturbación experimental que produce las respuestas más intensas y reproducibles son las lesiones. En coherencia con ello, una de las estructuras del SNC objeto de mayor atención fue el giro dentado del hipocampo.

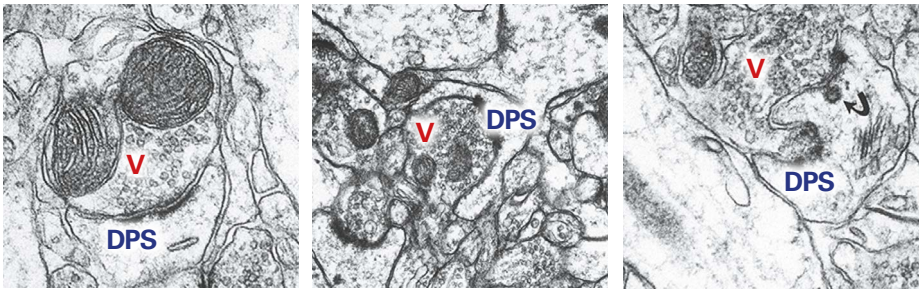
El hipocampo es una estructura cortical implicada en el aprendizaje y la memoria. De una composición anatómica bastante más sencilla que la neocorteza, predominan en esta formación bilateral dos tipos de neuronas, las piramidales y las granulares. Las primeras dominan en el hipocampo propiamente dicho, en tanto que las granulares lo hacen en el giro dentado. En el hipocampo, el aferente extrínseco más abundante son axones excitatorios procedentes de la corteza entorrinal.

La destrucción unilateral de la corteza entorrinal conduce a la pérdida del 90 por ciento de las sinapsis en los dos tercios externos de las células granulares del giro dentado ipsilateral a la lesión. Esta desaferentación masiva constituye, a su vez, la señal desencadenante de sinaptogénesis reactiva, que conduce a la restitución de las sinapsis perdidas a partir de brotes colaterales de los axones no afectados por la lesión. Estos brotes tienen que cruzar áreas parcialmente desaferentadas para alcanzar sus dianas sinápticas, restringidas a las ocupadas durante el desarrollo. El crecimiento de los brotes axonales reactivos guarda una correlación temporal con cambios morfológicos y moleculares en las células gliales y las neuronas granulares.

En los últimos años hemos asistido a una convergencia singular de avances espectaculares en las técnicas de análisis de imagen, en microscopía y en potencia de los ordenadores, unidos a las técnicas de biología molecular. Tales progresos han posibilitado la incorporación de marcadores proteicos fluorescentes en las sinapsis y la observación in vivo, a tiempo real, de estructuras pre y postsinápticas.

Renovación sináptica: primer paso

Los estudios de sinaptogénesis reactiva, llevados a cabo en el sistema descrito u otros similares, han demostrado que los mecanismos de renovación de sinapsis que operan en el adulto son esencialmente los mismos que ya actuaron durante el desarrollo. La mayor diferencia parece estribar en que, durante el desarrollo, aumenta el



Los componentes mas característicos de las sinapsis maduras del hipocampo de mamíferos adultos son las densidades postsinápticas (DPS) en dendritas y soma, y las vesículas presinápticas (V) en los terminales axonales.

número neto de sinapsis, mientras que en el adulto predomina el proceso de sustitución.

La primera etapa en el proceso de renovación sináptica es la desconexión de las sinapsis existentes. Este paso es análogo, al menos formalmente, a la eliminación de sinapsis que se observa durante el desarrollo. En el adulto ocurren, como mínimo, dos procesos de desconexión: en uno de ellos los terminales presinápticos degeneran; este proceso tiene lugar lentamente y los estadios intermedios pueden observarse al microscopio.

El otro proceso, mucho más rápido, con una duración máxima de unas pocas horas, es reversible; sucede sin degeneración de terminales. Intervienen las células gliales, que interponen finos pseudópodos entre los elementos pre y postsinápticos. La desconexión de sinapsis a través de ese segundo proceso se asemeja al control fisiológico de la secreción de hormonas por terminales hipotalámicos, así como a la pérdida de aferentes en las neuronas axotomizadas.

No se conocen bien los detalles moleculares de estos dos procesos. Se sospecha que en la degeneración espontánea de terminales se halla implicada la degradación programada del citoesqueleto neuronal: los microtúbulos y neurofilamentos, cuya polimerización está, a su vez, controlada por la concentración intracelular de calcio. Puesto que la actividad sináptica conlleva variaciones considerables en la concentración de Ca^{2+} intraneuronal y esta interacciona con la propagación de olas de Ca^{2+} en los astrocitos, es fácil imaginar que el nivel de actividad sináptica controla la vida media de las terminaciones nerviosas.

Segunda etapa

El proceso complementario a la desconexión de sinapsis es la formación de nuevos contactos sinápticos. Este proceso implica el crecimiento de axones, dendritas o ambos, con la posterior diferenciación de las estructuras características de las sinapsis maduras. La formación de brotes axonales demanda dos requerimientos esenciales: la presencia de factores de crecimiento y la existencia de un sustrato apropiado para la adhesión y crecimiento de las nuevas fibras.

Los factores de crecimiento son sustancias que las neuronas requieren para sobrevivir y diferenciarse. Muchas sustancias ayudan a mantener vivas las células nerviosas; entre otras, la glucosa o los iones potasio. Pero la característica distintiva de los factores neurotróficos estriba en que actúan a concentraciones muy bajas (del orden de 10^{-12} M) y suelen ser polipéptidos de peso molecular bastante pequeño.

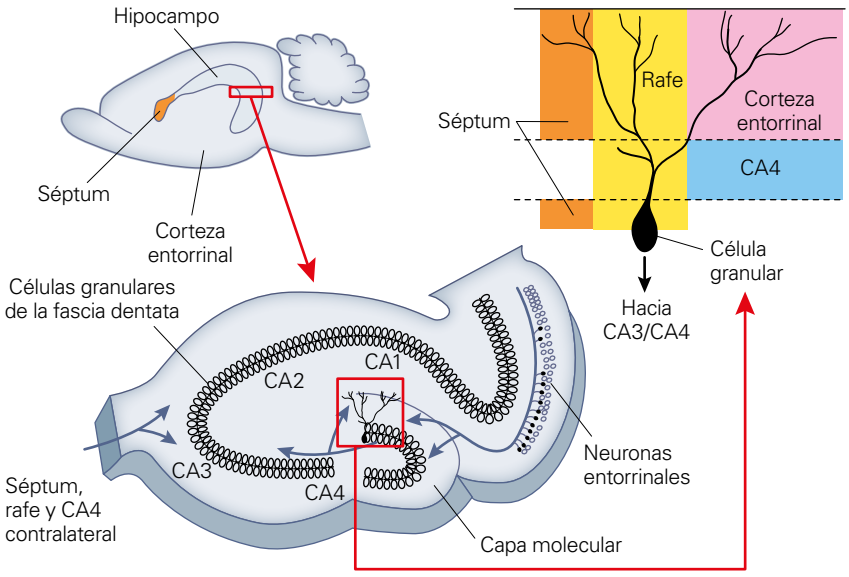
Existen varias familias de factores neurotróficos, cada una de ellas específica para un grupo neuronal definido. Así, el factor de crecimiento nervioso (FCN) es el miembro más conocido de las neurotrofinas, una familia de factores esenciales para la supervivencia de las neuronas simpáticas y sensoriales. Los factores neurotróficos no inician, en general, el brote de neuritas (axones y dendritas). Se limitan a permitir que las neuronas sobrevivan y reciban instrucciones de factores específicos, responsables de la aparición de modificaciones tanto estructurales como funcionales.

Cuando se estudia la renovación de sinapsis en el adulto, importan tres clases de factores instructivos: uno, los factores neuritogénicos, que causan la aparición de brotes de neuritas; dos, los factores quimiotácticos o direccionales, que encauzan la orientación del crecimiento de las neuritas; y tres, los factores que dirigen la elección de neurotransmisor, de interés en la maduración de las sinapsis.

En el estado actual de información sobre factores de crecimiento se ha generado cierta confusión, porque algunos factores desarrollan varias actividades de estas. Así, el primer factor conocido, el FCN, descrito en 1951 por Rita Levi-Montalcini y Viktor Hamburger, es neurotrófico para neuronas simpáticas, para algunas neuronas sensoriales y para las neuronas colinérgicas del SNC. Para las neuronas simpáticas, el FCN constituye también un factor neuritogénico y quimiotáctico. La laminina, una proteína de la membrana basal de alto peso molecular, puede, por sí misma o asociada a un proteoglicano tipo heparan sulfato, iniciar la formación de neuritas, lo mismo durante el desarrollo que tras una lesión. Además, en el caso de las neuronas sensoriales, el FCN evidencia una eficacia mayor como factor neurotrófico y neuritogénico cuando está asociado a la laminina. Se conocen ya otros factores neurotróficos específicos para motoneuronas y otros tipos de neuronas del SNC.

Hasta 1982 se vino admitiendo que los factores de crecimiento eran moléculas exclusivas del sistema nervioso periférico o, como mucho, del sistema nervioso

Histología del hipocampo



El hipocampo es una de las estructuras corticales cuya anatomía y plasticidad han merecido mayor atención por parte de los investigadores. Está formado por dos estructuras principales, el hipocampo propiamente dicho y el giro dentado. Las células granulares predominan en el giro dentado, mientras que en el hipocampo abundan las células piramidales. Los aferentes extrínsecos más importantes proceden de la corteza entorrinal y del séptum. La inervación del giro dentado se muestra a la derecha en mayor detalle. El área ocupada por el árbol dendrítico de las células granulares se denomina capa molecular. Más del 90 por ciento de las sinapsis en los dos tercios externos de la capa molecular están formadas por aferentes procedentes de la corteza entorrinal. En el tercio de árbol dendrítico más cercano al soma, la mayoría de los aferentes proceden de las células piramidales del área CA4 del hipocampo. Las fibras procedentes del séptum terminan en una capa cercana al cuerpo celular y en la capa molecular externa. Los escasos aferentes que llegan del rafe se distribuyen homogéneamente por todo el giro dentado.

central durante el desarrollo embrionario. Sin embargo, ese mismo año, Keith A. Crutcher y Frank Collins, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Utah, e independientemente el autor (Nieto Sampedro) y sus colaboradores aportaron pruebas convincentes de la presencia de los factores neurotróficos en el SNC posnatal.

Por esas fechas, Yves-Alain Barde, por entonces en el Instituto Max Panck de Psiquiatría, y su grupo purificaron un nuevo factor trófico, presente en cerebro porcino. Un poco más tarde, demostramos la presencia de esa clase de factores en el cerebro adulto, donde probablemente median la plasticidad sináptica durante la sinaptogénesis reactiva. Desde entonces, estos resultados se han ratificado y extendido. Merced a la maduración de la neurobiología molecular se han purificado, clonado y secuenciado nuevos factores tróficos. Ha comenzado su agrupación sistemática en familias con estructuras y actividades biológicas afines.

Dentro de los avances para elucidar la acción de los factores neuritogénicos, el más significativo ha sido la vinculación de los modos de acción de las proteínas neuritogénicas con los de los factores tróficos. Se lo debemos a Frank S. Walsh, por entonces en el UMDS de Londres, y su equipo. Descubrieron que las proteínas de adhesión intercelular con actividad neuritogénica operaban a través de un dominio compartido con la tirosincinasa del receptor del factor de crecimiento fibroblástico (FCF).

Iones calcio

Aunque se conocen ya las líneas generales del mecanismo de acción de los factores neurotróficos, quedan por esclarecer aspectos moleculares. La unión de un factor a su receptor, una macromolécula con actividad enzimática tirosincinasa, inicia una cadena de reacciones en la neurona que comienza con la activación, por autofosforilación, de la tirosincinasa receptora. Se trata del primer paso en una secuencia de fosforilación de proteínas, implicadas en la regulación de la concentración intracelular del Ca^{2+}.

Debe tenerse en cuenta que la regulación exacta de los niveles de Ca^{2+} intracelular resulta crítica, pues repercute en procesos neurales básicos, frecuentemente contradictorios: metabolismo, aprendizaje y apoptosis. Bastan unas mínimas diferencias en los niveles de calcio para que la célula viva o muera. La homeostasis del Ca_2 está rigurosamente controlada por múltiples sistemas dotados de la precisión necesaria.

Volviendo a la relación entre aprendizaje, memoria y factores de crecimiento, la concentración de Ca^{2+} es el punto de confluencia de la potenciación sináptica de larga duración (PLP) y de la polimerización y organización del citoesqueleto, o sea, del crecimiento de neuritas. Una actividad neuronal normal mantiene la producción normal de factores neurotróficos; un tratamiento con niveles fisiológicos de factores neurotróficos aumenta la eficacia sináptica.

Dos son las fuentes principales de factores de crecimiento: las células postsinápticas (otra neurona, una célula muscular o una célula glandular) y las células gliales. Importa saber que la actividad biológica de los factores tróficos requiere, a menudo, la colaboración de dos de ellos al menos, de origen celular complementario.

En las células postsinápticas, la producción de factores de crecimiento viene regulada por la inervación y por su consecuencia, la actividad eléctrica. La producción trófica decae cuando culmina la inervación, para aumentar tras la denervación parcial o total. Ello explica por qué en el SNC los brotes axonales solo crecen hasta distancias cortas y por qué, cuando se facilita su crecimiento hasta distancias más largas, los terminales no se adentran en el tejido del SNC: después de una lesión, los brotes axonales de origen local repueblan rápidamente los sitios postsinápticos vacantes, deteniendo la producción de factores de crecimiento por las células desaferentadas.

Veamos qué acontece con la glía, la otra fuente principal de factores de crecimiento. Tras una lesión de la corteza entorrinal, el curso temporal de la astrocitosis en el hipocampo mantiene una estrecha correlación con el curso temporal del aumento de los factores neuritogénicos en esta estructura, así como con la cinética de neuritogénesis de las fibras comisurales.

Hasta hace muy poco, solo podían obtenerse datos indirectos sobre las células productoras de factores y las células diana de la acción de estos péptidos. Se recababan a través de experimentos sencillos, en los que se examinaba por un lado, in vivo, la anatomía de la respuesta celular, y por otro, in vitro, la producción de factores de crecimiento. En la actualidad, sin embargo, tras el clonaje de muchos factores tróficos y de sus receptores, se puede comprobar directamente su lugar de producción y acción, mediante experimentos de hibridación in situ.

Etapa final

La fase final de la renovación de sinapsis corresponde a la maduración de los nuevos contactos sinápticos. En la unión neuromuscular, la agrina, proteína de la membrana basal, induce la agrupación de los receptores del neurotransmisor acetilcolina en la membrana postsináptica. Además, después de axotomizar las neuronas motoras, los componentes de la membrana basal del músculo previamente inervado pueden, por sí solos, acotar el sitio preciso donde los terminales regenerativos van a formar los nuevos contactos. En este caso, la membrana basal del músculo dirige también la formación y diferenciación de uniones neuromusculares maduras, con aparición de vesículas presinápticas y de plegamientos postsinápticos.

El sistema nervioso central carece de lámina basal propiamente dicha. Pero la agrina y los abundantes proteoglicanos extracelulares podrían desempeñar un papel análogo, organizando la formación de nuevas sinapsis. De hecho, el cerebro contiene moléculas solubles capaces de inducir la aparición de características postsinápticas en la membrana basal del músculo.

Las estructuras más arquetípicas de una sinapsis madura en el SNC son los paquetes de neurotransmisor, las vesículas presinápticas de los terminales axonales y las densidades postsinápticas (DPS) en las espinas dendríticas.

Cuando observamos al microscopio electrónico el SNC adulto, aparecen resaltadas las DPS. Estas estructuras subsinápticas muestran, durante la renovación de sinapsis, el dinamismo de las sinapsis a las que pertenecen. Según el lugar que ocupe en el SNC, cuando una sinapsis pierde su componente presináptico, la DPS correspondiente se conservará o desaparecerá a las pocas horas de la deaferentación.

Lo mismo que las sinapsis, las DPS se hallan implicadas en un ciclo de renovación, cuyos estadios intermedios se aprecian al microscopio electrónico. Uno de estos estadios es una DPS con perforaciones e indentaciones múltiples, que probablemente se degrada en pequeños fragmentos, cada uno de los cuales originará una nueva espina dendrítica y, tal vez, una nueva sinapsis.

Señales breves, efectos duraderos

La renovación sináptica podría desempeñar un papel clave en los procesos de aprendizaje y memoria. En ambos, las pruebas y la propia historia personal nos indican que los efectos de estímulos de muy corta duración pueden persistir largo tiempo. Percepciones que duraron segundos o décimas de segundo en un momento de nuestra vida se recuerdan muchos años más tarde.

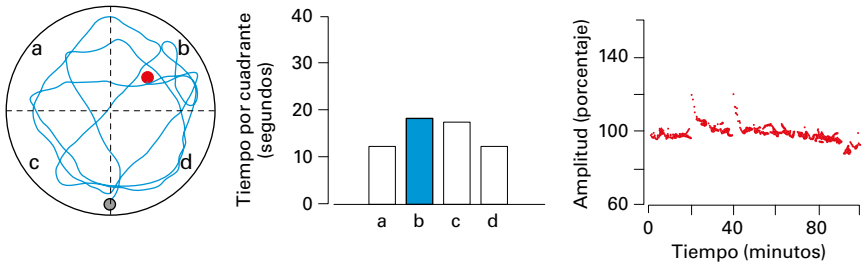
La formación de sinapsis y su renovación constituyen el engrama (registro neural de larga duración). Las cuestiones principales del aprendizaje y la memoria son los mecanismos de su formación y modificación, o sea, la traducción de un estímulo breve en un registro duradero modificable. El estímulo que inicia la renovación natural de sinapsis es una estimulación fisiológica, eléctrica, repetida, que activa una sinapsis hebbiana. El mismo proceso que refuerza la eficacia de esa sinapsis debe traducirse en un cambio morfológico en un momento posterior. Propuesta ya por Cajal a principios del siglo XX, esta idea la comparten ahora numerosos investigadores, entre ellos, el autor.

La sinapsis hebbiana se llama así en honor de Donald Hebb. En 1949, Este psicobiólogo de la cognición postuló que una sinapsis que se usa repetidamente se refuerza y adquiere mayor eficacia. Así reforzada, su umbral de

EL AUTOR

Manuel Nieto Sampedro es doctor en bioquímica y microbiología y profesor de investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, en el Departamento de Plasticidad Neural del Instituto Cajal de Madrid.

Aprendizaje y potencial de acción



La potenciación a largo plazo (PLP) en el hipocampo ocurre concomitantemente con el aprendizaje. La ilustración recoge los resultados de un ensayo con ratas entrenadas para nadar en una piscina circular llena de una solución acuosa opaca. Si querían descansar debían encontrar la plataforma sumergida (*arriba, en rojo*). Las trayectorias seguidas por los múridos (*línea irregular, arriba*) se registraron con una cámara de televisión acoplada a un ordenador que calculaba el tiempo que el individuo permanecía en cada cuadrante (*histograma central*). Si la plataforma se retiraba, los animales entrenados nadaban en el cuadrante donde la plataforma solía encontrarse (*izquierda*). En cambio, los roedores a los que se había implantado una cánula que infundía, vía intraventricular, un antagonista del ácido N-metil-D-aspártico no parecían aprender la situación de la zona de descanso, a juzgar por la naturaleza no dirigida de sus trayectorias de natación. Asimismo, la falta de aprendizaje se reflejaba en que nadaban tiempos equivalentes en los cuatro cuadrantes. Las ratas entrenadas que habían aprendido la localización de la plataforma (*abajo*) presentaban un PLP en la proyección entorrinal al giro dentado. El antagonista D,L-APV (5-aminofosfonovalerato) bloqueaba la inducción de la potenciación a largo plazo.

estimulación desciende, es decir, para ser activada la sinapsis necesita estímulos de menor intensidad que los necesarios originalmente; o, recibiendo el mismo estímulo, produce una respuesta de mayor amplitud.

En 1973, Tim Bliss, entonces en el Instituto Nacional para la Investigación Médica en Londres, y su equipo acometieron registros electrofisiológicos de neuronas del giro dentado del conejo que se estimulaban de manera repetida a través de la corteza entorrinal. Descubrieron cambios sinápticos acordes con los postulados por Hebb. Denominaron a ese proceso potenciación de larga duración o a largo plazo (PLP). Contamos ya con un arsenal de pruebas que asocian con la PLP el mecanismo de almacenaje de algunos tipos de memoria, sobre todo en el hipocampo. Otras sinapsis de lugares del SNC diferentes, así como sinapsis inhibitorias, pueden potenciarse también. Por fin, parece muy probable que la PLP constituya uno de los primeros pasos en la renovación de sinapsis.

Bases bioquímicas de la PLP

La potenciación a largo plazo se induce convenientemente mediante la activación simultánea de una población de sinapsis a frecuencias entre 20 y 200 hercios. Esta estimulación tetanizante aporta el requerimiento esencial de Hebb: actividades concomitantes pre y postsinápticas. La fuerte despolarización de la neurona postsináptica ocurre en un momento en el que aún queda en la sinapsis una concentración del neurotransmisor liberado, suficiente para actuar sobre los receptores postsinápticos.

En el hipocampo, las sinapsis capaces de potenciación son excitatorias y glutamatérgicas. Utilizan, pues, el glutamato como neurotransmisor. El glutamato liberado en los terminales axonales actúa sobre dos tipos de receptores coexistentes en las espinas dendríticas: los de tipo AMPA (que responden preferentemente al agonista AMPA) y los de tipo NMDA (que responden preferentemente al agonista NMDA, N-metil-D-aspartato).

En la transmisión sináptica habitual, la llegada de un potencial de acción al terminal axonal induce la liberación de glutamato; este, al actuar sobre los receptores postsinápticos de tipo AMPA, provoca el paso de corriente postsináptica despolarizante a través de canales de Na^+. Los receptores tipo NMDA, por el contrario, contribuyen poco a la despolarización postsináptica, porque en el potencial de reposo de la membrana, el canal asociado a este receptor se encuentra bloqueado por iones Mg^{2+}. Sin embargo, cuando se producen estímulos repetidos que despolarizan la membrana postsináptica, el Mg^{2+} se disocia del receptor de NMDA que, libre, facilita el paso a iones Ca^{2+} y Na^+. Por tanto, el receptor de tipo NMDA puede considerarse un detector molecular de coincidencia voltaje dependiente, que permite la entrada de Ca^{2+} en la neurona postsináptica cuando la actividad aferente sucede en conjunción con la despolarización. Aunque se acepta que la PLP se inicia postsinápticamente, se discute la contribución e importancia de los cambios en la eficacia del aferente presináptico.

Gracias a la disposición anatómica de los circuitos neuronales del hipocampo y de los aferentes de la corteza entorrinal, un tren de estímulos corticales inicia una estimulación recurrente, repetitiva del circuito con la frecuencia adecuada para inducir PLP. Para reforzar la transmisión sináptica resultan imprescindibles la despo-

larización y el aumento de los niveles de Ca^{2+} intracelular postsinápticos.

Sin embargo, dos procesos subsecuentes parecen esenciales para asegurar la durabilidad de la potenciación. Primero, la regulación adicional de los niveles de Ca^{2+} intracelular, que se logra por activación de receptores metabotrópicos, que afectan al metabolismo. El segundo es la activación de reguladores de transcripción y síntesis de proteínas. En ausencia de ambos, el reforzamiento sináptico dura muy poco, menos de una hora.

La activación de receptores metabotrópicos desencadena cascadas enzimáticas intracelulares, mediadas por mensajeros secundarios: Ca^{2+}, AMP cíclico, GMP cíclico y productos de la degradación de fosfolípidos, como inositol fosfatos y ácido araquidónico. Cuando se permite que el proceso de PLP continúe sin perturbaciones, la elevada concentración intracelular de Ca^{2+} activa las proteína cinasas, enzimas implicadas en la fosforilación de proteínas. Algunas de estas proteínas son factores de transcripción que requieren la fosforilación para cumplir su función.

Entre las cinasas que han despertado mayor atención deben mencionarse la proteina cinasa C presináptica (PKC) y la proteincinasa II-dependiente de Ca^{2+} y calmodulina (CaMKII), una proteína postsináptica abundante en las espinas dendríticas. Para la consolidación de la memoria de larga duración, el factor de transcripción crítico es CREB, fosforilado por la CaMK IV en respuesta a factores de crecimiento, y por la proteincinasa A dependiente de AMP cíclico. Por último, destaca la intervención de una tirosincinasa capaz de fosforilar los receptores de glutamato tipo NMDA durante la inducción de PLP.

Primero en el cerebelo, luego en el hipocampo, se observó un fenómeno electrofisiológico equivalente, aunque opuesto a la PLP. Nos referimos a la depresión sináptica de larga duración (DLP). La DLP revierte la potenciación de las sinapsis sometidas a PLP mediante un mecanismo similar al que induce PLP. Necesita también una elevación en el nivel de Ca^{2+} intracelular y la estimulación prolongada (3 a 15 minutos), en este caso a bajas frecuencias (de 1 a 2 hercios).

Sin embargo, el aumento en la concentración de Ca^{2+} intracelular es mucho menor que tras la estimulación tetanizante. Por eso mismo, en lugar de activarse las cinasas interviene la calcineurina, una fosfatasa con alta afinidad para Ca^{2+}, lo que conduce a la defosforilación específica de proteínas. La depresión sináptica de larga duración podría guardar relación con el olvido selectivo, un fenómeno psicológico fundamental.

Potenciación sináptica

Aunque la correlación entre PLP, aprendizaje y variaciones en el número y morfología de las espinas dendríticas se conoce desde hace varios años, tardó en lograrse una prueba directa de dicha vinculación. Según parece ahora, los cambios morfológicos postsinápticos constituyen una consecuencia razonable de la síntesis de proteínas, requerida en la célula postsináptica para estabilizar la PLP.

Menos obvio, sin embargo, resulta el mecanismo de comunicación entre el componente postsináptico y el presináptico. Dos mensajeros retrógrados, capaces de informar al terminal presináptico sobre el estado del componente postsináptico, son el óxido nítrico y el ácido araquidónico. Producido el primero por una sintasa dependiente de Ca2+ y calmodulina, se genera el segundo por la fosfolipasa A2, también dependiente de Ca2+. Ambos mensajeros parecen actuar incrementando la liberación del neurotransmisor.

A partir de aquí, los posibles mecanismos de inducción de cambios morfológicos sinápticos asociados a la PLP pertenecen todavía al terreno de las hipótesis. La síntesis de factores neurotróficos aumenta de forma drástica tras una estimulación capaz de producir PLP, aumento que persiste desde 24 horas hasta 7 días tras estimulación epileptiforme.

Según nuestros estudios, la clave de la traducción de experiencias conductuales en cambios morfológicos se halla muy probablemente en la convergencia de los niveles de Ca2+ controlados por la actividad eléctrica (mediada por canales iónicos regulados por neurotransmisor) y por señales metabólicas o de crecimiento (reguladas por receptores metabotrópicos y factores de crecimiento).

En resumen, la plasticidad del sistema nervioso central de los mamíferos está dirigida a potenciar los procesos de aprendizaje y memoria. La sinaptogénesis reactiva permite, como mucho, la reparación espontánea de pequeñas lesiones con la ayuda de brotes terminales y los mecanismos que operan en la renovación sináptica. Por su parte, las propiedades de la glía del SNC en los vertebrados, entre ellos los humanos, conducen más bien a la inhibición que a la promoción del crecimiento axonal. ★

Artículo publicado en *Mente y Cerebro* n.º 4

PARA SABER MÁS

Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés. S. Ramón y Cajal, vol. II. Editado por el CSIC, vol. II, capítulo 36, págs. 863-890, Madrid, 1952.

Brain function, synapse renewal and plasticity. C. W. Cotman y M. Nieto Sampedro en *Annual Review of Psychology*, vol. 33, págs. 371-401, 1982.

Cell biology of synaptic plasticity. C. W. Cotman y M. Nieto Sampedro en *Science*, vol. 225, págs. 1287-1294, 1984.

LTP and LTD: Dinamic and interactive processes of synaptic plasticity. R. C. Malenka, en *The Neuroscientist*, vol. 1, págs. 35-42, 1995.

Plasticidad neural: Del aprendizaje a la reparación de lesiones. M. Nieto Sampedro en *Arbor*, n.º 602, págs. 89-126, 1999.

El concepto de comunicación neuronal ha marcado una era de investigación científica, habiéndose establecido los mecanismos básicos que rigen la transmisión de la información que maneja el sistema nervioso. Ello ha llevado a establecer que la función cerebral está basada en la correcta labor de esta maquinaria

Comunicación neuronal

JUAN LERMA

Cualquiera que sea su morfología o la función que desempeñen, las neuronas suelen ajustarse a un modelo general identificado por Santiago Ramón y Cajal, enunciado como el «principio de la polarización dinámica». A su tenor, habría una zona receptora de mensajes, una zona integradora de estos, una zona conductora y, por fin, una zona liberadora o transmisora de la información procesada. En una neurona típica, tales funciones vienen adscritas a las dendritas, al soma neuronal, al axón y al terminal sináptico, respectivamente, que constituyen los principales compartimentos morfofuncionales.

La función primordial de la neurona, concebida en su singularidad, consiste en recibir información y transmitirla una vez haya sido procesada. En palabras de Charles Scott Sherrington, la neurona es la unidad de integración, cuya función recapitula la función del sistema nervioso entero.

El procesamiento de la información sensorial, la programación de los actos motores, las respuestas emocionales, el almacenamiento de la información en forma de memoria y otras funciones del sistema nervioso se deben a la actividad de grupos neuronales específicos e interconectados.

El cerebro humano consta de unos cien mil millones de neuronas, que establecen en torno a 100 billones de conexiones sinápticas. No ha de extrañarnos que el más leve desajuste en la comunicación entre las neuronas provoque el funcionamiento incorrecto de uno o más siste-

En síntesis: Conexiones en estudio

1 Las neuronas suelen ajustarse al principio de polarización dinámica identificado en su día por Santiago Ramón y Cajal. El concepto de sinapsis propuesto por Charles Scott Sherrington, también por entonces, ha marcado una era de estudio en la investigación neurológica.

2 A mediados del siglo xx, la microscopía electrónica apoyó la teoría neuronal de Cajal. Más adelante, la electrofisiología y la biología molecular han permitido avanzar en el conocimiento de la comunicación de las neuronas.

3 Uno de los retos de la neurociencia reside en revelar la composición proteica de la sinapsis. Se han identificado unas 700 proteínas relacionadas con la conexión neuronal.

CORTESIA DE JUAN DE CARLOS

Corte histológico de la médula espinal de un embrión de pollo teñido por el método de Golgi. Se aprecia la extensión de una prolongación axónica que termina en un cono de crecimiento (*ampliación*). Esta microfotografía está tomada de las preparaciones originales de Ramón y Cajal, que se conservan en el Instituto Cajal del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

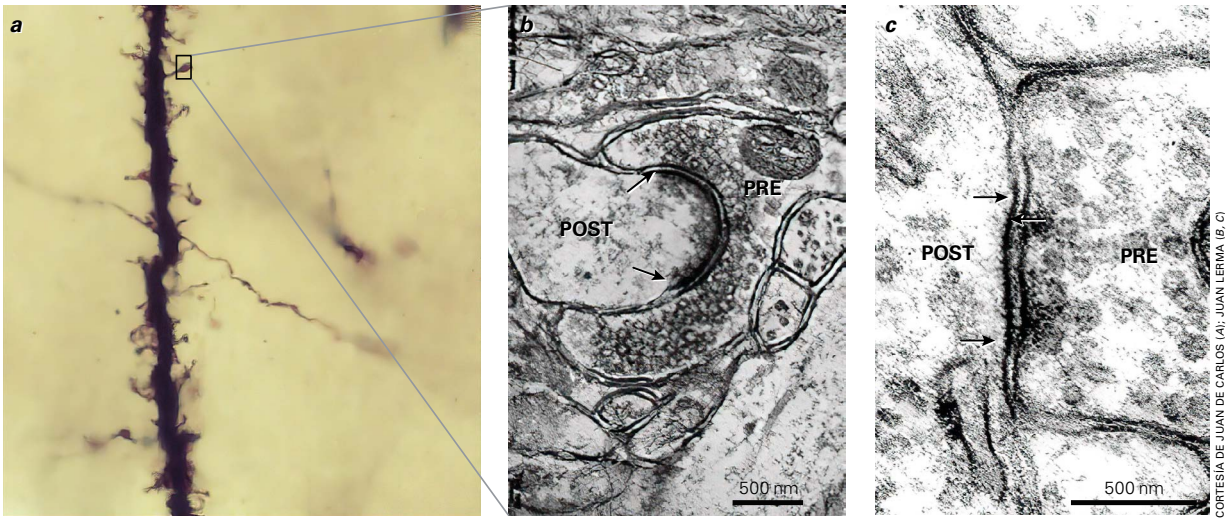
mas, que puede terminar con el fracaso de la función del cerebro, es decir, la percepción cabal del mundo externo y el control de nuestros actos.

Por ello resultan tan devastadoras las patologías cerebrales de cualquier tipo: afectan a la esencia del ser humano, su personalidad, su comportamiento. Según un cálculo realizado por el estadounidense Instituto Nacional de la Salud, el gasto anual que representan los trastornos cerebrales más comunes superan los 33 billones de dólares. Por poner algún ejemplo, la depresión, una enfermedad de origen múltiple y poco comprendida, provoca un gasto de 4-5 billones de dólares anuales. Solamente la enfermedad de Alzheimer acapara 10 billones anuales, por no hablar de otras enfermedades neurodegenerativas o del incalculable impacto social que presentan los trastornos bipolares.

Sinapsis

La comunicación entre las neuronas se desarrolla en zonas especializadas de contacto. A esas zonas de «aposición, nunca continuas», según Cajal, las bautizó Sherrington con el nombre griego de *sinapsis* («broche»).

El concepto de sinapsis ha marcado una era de estudio en investigación neurológica, en la que se ha registrado un avance extraordinario en el conocimiento de la comunicación neuronal. En él podemos distinguir tres etapas fundamentales. La primera comportó el establecimiento de las neuronas como entes aislados y no integradas en un sincitio cerebral. La segunda etapa correspondió al esclarecimiento de la naturaleza química y eléctrica de la comunicación. Por fin, la tercera, y más reciente, abarca la aplicación de las técnicas electrofisiológicas modernas y de la biología molecular al estudio



Preparación original de Cajal | Sinapsis asimétrica | Sinapsis simétrica

CORTESÍA DE JUAN DE CARLOS (*A*); JUAN LERMA (*B, C*)

Aspecto de una dendrita neuronal observada a través del microscopio óptico (*a*, fotografía tomada de una de las preparaciones originales de Ramón y Cajal, que se conservan en el Instituto Cajal del CSIC). En *b* se observa una sinapsis excitadora al microscopio electrónico (sinapsis asimétrica). En *c*, una sinapsis inhibidora (sinapsis simétrica). (PRE: terminal presináptico. POST: terminal postsináptico. Las flechas indican la extensión de la densidad postsináptica.)

de la sinapsis. El gran avance en el conocimiento de la comunicación neuronal ha venido de la mano de la moderna electrofisiología y, sobre todo, de la incorporación de la biología molecular al estudio de la transmisión sináptica. Sabemos ahora que la función cerebral descansa en el ejercicio correcto de la maquinaria sináptica. Pero su disfunción genera epilepsia, párkinson, esquizofrenia y otros trastornos cerebrales.

Con este bagaje, uno de los retos impuestos por la neurociencia moderna es la determinación de la composición proteica de la sinapsis, es decir, el establecimiento del «proteoma sináptico». La aplicación de la espectrometría de masas a las fracciones sinápticas y a los complejos de receptores ha permitido identificar ya muchas de las piezas de este rompecabezas. Por ese camino se han identificado hasta 700 proteínas de la sinapsis, muchas de ellas implicadas en procesos plásticos y en diversas enfermedades.

El progreso experimentado por nuestro conocimiento de la comunicación neuronal ha sido extraordinario. Sin embargo, son tantas las proteínas involucradas y tan exquisitos los mecanismos, que resulta difícil pensar que algún día se llegará a la comprensión cabal de dicho proceso de comunicación.

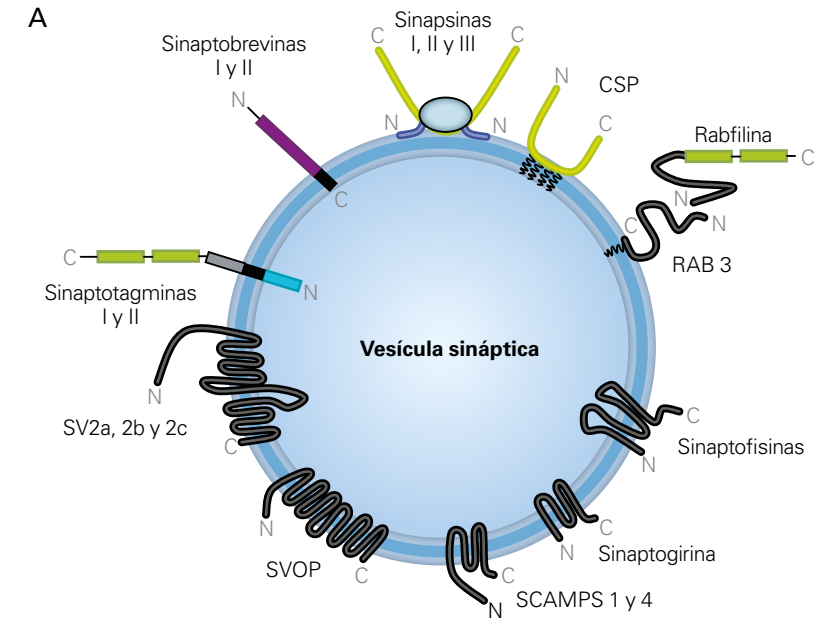
La teoría neuronal

La teoría neuronal enunciada por Cajal surge de un hecho aparentemente simple: la aplicación al sistema nervioso de la teoría celular formulada en el primer tercio del siglo XIX por Jacob Mathias Schleiden y Theodor Schwann. Bastante tiempo después de postularse que la célula constituía la unidad estructural y funcional de tejidos y órganos, los neuroanatómicos del siglo XIX seguían manteniendo la singularidad del sistema nervioso. Para ellos, las neuronas, lejos de ser células morfológicamente separables, constituían elementos sin solución de continuidad e integrados en un sincitio. Camillo Golgi defendió esta postura con vehemencia.

Ese error de interpretación que llevó a grandes anatomistas a negar la generalización de la teoría celular se atribuye hoy a la imposibilidad de resolver la membrana plasmática en las preparaciones histológicas de la época. Este obstáculo llevó a Cajal a buscar sistemas mejores donde el asunto de la continuidad o contigüidad de las

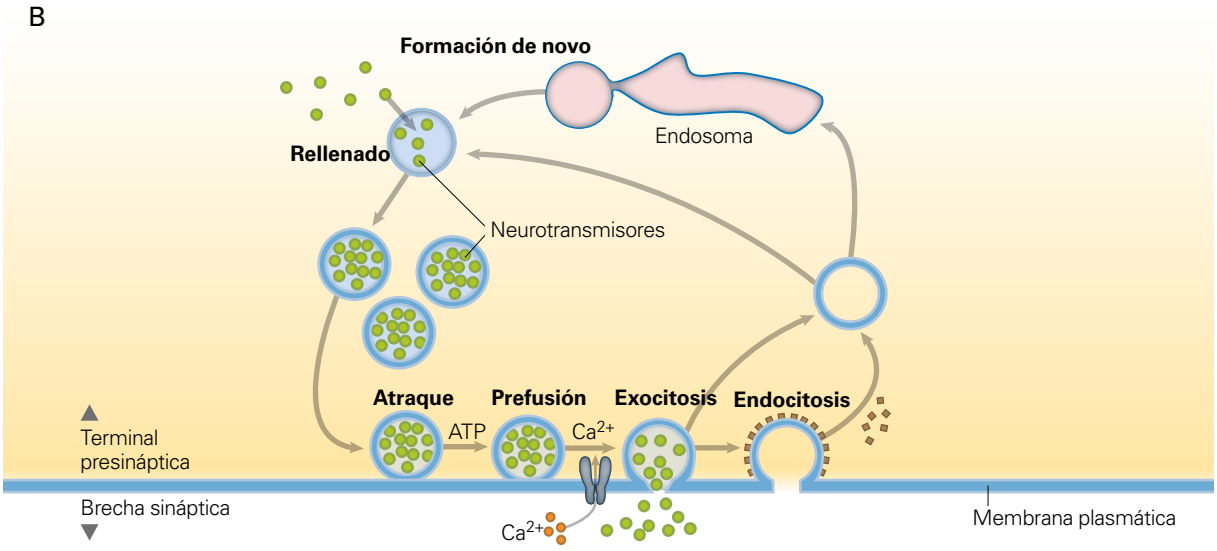
EL AUTOR

Juan Lerma es investigador del Instituto de Neurociencias (del CSIC y la Universidad Miguel Hernández de Elche), que dirigió entre 2007 y 2016. Entre 2011 y 2013 presidió la Sociedad Española de Neurociencia y en la actualidad es miembro del consejo de la Sociedad de Neurociencia internacional.



Proteínas y vesículas

Representación de las proteínas presentes en la membrana de la vesícula sináptica, que almacena el neurotransmisor (*A*). La mayoría de estas proteínas determina el correcto tráfico de la vesícula en terminal presináptica. En *B*, se esquematiza el ciclo que ha de seguir una vesícula sináptica desde su formación hasta el vaciado del neurotransmisor al espacio extrasináptico y su posterior reciclaje.



terminaciones nerviosas quedara resuelto sin ningún género de duda.

Cajal partió del método de impregnación argéntica que Golgi había desarrollado. Lo perfeccionó y explotó de manera prodigiosa. Además, Cajal eligió cerebros en desarrollo; tejido nervioso embrionario sin la complejidad del adulto y que permitía visualizar unidades neuronales que este método tiñe caprichosamente (alrededor de solo el 1 por ciento de las neuronas reaccionan con la plata formando un precipitado negro). Cajal logró resolver la morfología de las células nerviosas, que se mostraron perfectamente aisladas de sus vecinas.

Nuestro histólogo describió también los tipos neuronales, sus conexiones y la distribución y organización de las estructuras cerebrales. Por idéntico procedimiento descubrió el cono de crecimiento, esbozó la teoría neurotrófica y predijo la dirección del flujo de información, hecho plasmado en su *ley de la polarización dinámica*. Según esta, la información fluye de manera predecible desde los lugares de contacto en las dendritas y el cuerpo celular hacia el axón, por donde viaja hasta las terminaciones nerviosas que establecen contacto con otra neurona.

Llegó así a la firme conclusión de que los terminales axónicos neuronales acababan libres sobre la superficie de otras células, en sitios de interacción especializados. En palabras del propio Cajal: «Las células nerviosas son elementos independientes jamás anastomosados ni por sus expansiones protoplasmáticas [dendritas] ni por las ramas de su prolongación de Deiters [axones], y la propagación de la acción nerviosa se verifica por contactos al nivel de ciertos aparatos o disposiciones de engranaje».

El espaldarazo definitivo a la teoría neuronal de Cajal vino de la mano de la microscopía electrónica, cuyo

Pinzamiento de membrana (*patch-clamp*)

A lo largo de los últimos ochenta años, el avance en el conocimiento de los mecanismos de membrana fundamentales que dan lugar a la señalización neuronal, la transducción de la información y la comunicación neuronal ha venido de la mano de tres técnicas electrofisiológicas: el registro intracelular, las técnicas de fijación de voltaje y el registro de corrientes elementales que utiliza la técnica del pinzamiento de membrana (*patch-clamp*).

Los trabajos de Alan Lloyd Hodgkin y Andrew Huxley sentaron las bases para nuestra comprensión de la generación y propagación del potencial de acción. Quedaba por dilucidar los mecanismos moleculares que subyacían a estas señales. Aunque del modelo de Hodgkin y Huxley emanaba el concepto de «canal iónico», no había pruebas directas de la presencia de tales «canales» en las membranas biológicas.

A principios de los años setenta, Erwin Neher y Bert Sakmann concentraron su esfuerzo en aislar pequeñas áreas de membrana muscular, para así mejorar la calidad del registro eléctrico y eliminar en lo posible el ruido asociado. Lo lograron mediante el pulido al fuego de la punta (1-5 µm de diámetro) de las pipetas de vidrio. Tal proceder mejora la interacción de la pipeta con la membrana celular, de suerte que al aplicar un poco de succión a la pipeta se establece un «sello» de alta resistencia eléctrica con la membrana. Así se evita que la corriente «escape» al medio extracelular por la vía acuosa establecida entre la pipeta y la membrana. Con la ayuda de un amplificador específicamente diseñado para ello, se midieron las pequeñas corrientes que fluían a través de la porción de membrana (parche) delimitada por la pipeta.

Los primeros registros realizados con esta técnica, publicados en 1976, demostraban la existencia, en los parches, de flujos de corriente con aspecto de pulsos cuadrados, de características todo o nada que podían representar las aperturas (y, por tanto, el paso de corriente a su través) de canales iónicos individuales. Con el perfeccionamiento de la técnica se demostró que, en las membranas biológicas, los canales iónicos se abren y cierran siguiendo un proceso estocástico. Esta técnica, mejorada con el correr de los años, se ha convertido en una rutina de laboratorio. La técnica del pinzamiento de membrana permite seguir, en tiempo real, los cambios conformacionales de una entidad proteica en su medio natural. Se trata, pues, de una de las técnicas con mayor resolución temporal. Por el desarrollo de esta técnica de registro y ulteriores estudios de la señalización neuronal mediante su empleo, Neher y Sakmann fueron galardonados con el premio Nobel de medicina y fisiología en 1991.

desarrollo permitió, mediado el siglo XX, percibir en detalle la sinapsis con su consiguiente descripción estructural.

Neurotransmisores

No es difícil imaginar que sin continuidad entre las neuronas, es decir, con una separación física entre los límites de una neurona y otra, debería entonces existir un mecanismo específico de transmisión de la información de una célula a la siguiente. La idea del sincitio, postulado por la teoría reticular, abogaba por una comunicación interneuronal de tipo eléctrico. Pero, sin negar la realidad de una comunicación neuronal eléctrica, la norma general es que las neuronas se sirvan de mensajeros químicos para comunicarse. Es algo hoy plenamente demostrado. Liberados por las terminaciones nerviosas, los neurotransmisores actúan sobre la membrana postsináptica.

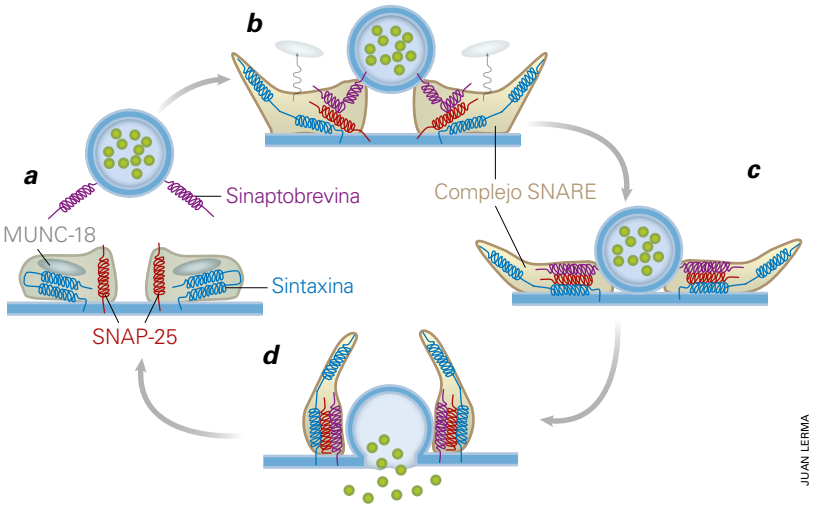
Desde finales del siglo XIX se venían recogiendo pruebas de la sensibilidad de las neuronas ante los agentes químicos. Pero la naturaleza química de la transmisión sináptica no quedó demostrada hasta que Otto Loewi realizó, en 1921, uno de los experimentos más elegantes y sencillos de la historia de la fisiología. Aisló dos corazones de rana y los perfundió con solución de Ringer. Tras estimular el nervio vago, que inerva el corazón, de uno de ellos, y comprobar que la frecuencia cardiaca disminuía (acción vagal inhibidora), permitió el paso del exudado del corazón estimulado al líquido que bañaba el otro corazón, que latía normalmente. Tras un breve lapso de tiempo, Loewi observó que el latido de este último se enlentecía de manera parecida a como si se hubiera estimulado eléctricamente su nervio vago.

Tras comprobar que ese efecto se evitaba con la inclusión de atropina, una sustancia anticolinérgica, Loewi dedujo que la sustancia capaz de enlentecer el latido cardiaco debía ser liberada por las terminaciones vagales (de ahí su nombre originario de *Vagustoff*); podía recogerse en el exudado a concentraciones suficientes como para ejercer la misma acción sobre el corazón no estimulado. Según se identificó más tarde, se trataba de la acetilcolina.

A ese primer neurotransmisor reconocido como tal seguirían otros muchos. El sistema nervioso, lejos de emplear una sola sustancia neurotransmisora, recurre a agentes sinápticos muy diversos para cumplir con su función principal de comunicación neuronal. Además, como descubrieran Sherrington y John Eccles, las acciones sinápticas pueden ser excitadoras e inhibidoras, un dato fundamental en el entendimiento de la función del sistema nervioso.

Vaciado del neurotransmisor

Proceso molecular que lleva a la fusión vesicular y la liberación de neurotransmisor. La proteína vesicular sinaptobrevina interacciona con SNAP-25, la cual interacciona con sintaxina, ambas presentes en la membrana plasmática, al liberarse la proteína MUNC-18 (*b*). Así se forma el complejo denominado SNARE. Una reorganización de este proceso (*c*) conlleva la puesta en contacto de la vesícula sináptica con la membrana plasmática. Actúa como un resorte favoreciendo la fusión de ambas membranas y el vaciado de neurotransmisor (*d*).



Comunicación eléctrica

Pero hay excepciones. Algunas sinapsis funcionan sin agente neurotransmisor. De este tipo de sinapsis eléctrica, habitual en invertebrados y peces, se ha desentrañado ya su base molecular. La transmisión se produce merced a la continuidad eléctrica entre la célula presináptica y la célula postsináptica. Tal continuidad se establece a través de la aposición de un tipo especial de canales iónicos, formados por las conexinas, proteínas que encontramos en ambas membranas. En continuidad eléctrica, la corriente iónica fluye de una célula a otra, sin necesidad de mensajeros químicos.

El salto definitivo hacia el concepto de transmisión sináptica química llegó con los experimentos llevados a cabo por Stephen Kuffler y el grupo de Bernard Katz y Alan Hodgkin. A mediados del siglo xx, Katz, primero con Hodgkin y más tarde con José del Castillo, Paul Fatt y Riccardo Miledi, demostró la existencia de potenciales sinápticos elementales (miniatura). Avanzó la hipótesis iónica de la transmisión sináptica, abriendo el campo para su estudio y caracterización.

Ante la observación de respuestas sinápticas miniatura, episodios discontinuos (discretos) y de amplitud constante, Del Castillo y Katz sospecharon que estos se desencadenarían con la liberación de cantidades fijas de neurotransmisor. En otras palabras, el neurotransmisor debía ser liberado en paquetes multimoleculares, que ellos denominaron *quanta*. Así surgió la idea de que el neurotransmisor debía estar almacenado en paquetes, de suerte que pudieran ser liberados de forma todo o nada.

Esta idea recibió un decisivo respaldo, tras el advenimiento de la microscopía electrónica, con el descubrimiento de las vesículas sinápticas, realizado simultánea e independientemente por dos grupos, formados por De Robertis y Bennet, por un lado, y Palay y Palade, por otro. Estos orgánulos se acumulaban en el terminal sináptico, lo que hacía evidente que debían constituir reservorios de neurotransmisor y, por tanto, ser responsables de que las respuestas inducidas tras su liberación fueran de naturaleza cuántica, es decir, de que se presentaran en múltiplos de una amplitud mínima constante (los potenciales miniatura).

La investigación ulterior de Katz y Miledi permitió determinar que la liberación de neurotransmisor dependía de la presencia de calcio: la *hipótesis del calcio*. Estos autores y, más tarde, el grupo de Rodolfo Llinás demostraron que la despolarización de la terminal presináptica inducía la apertura de canales iónicos permeables a Ca^{2+}; la entrada de este ion en el interior del terminal sináptico desencadenaba la liberación del neurotransmisor.

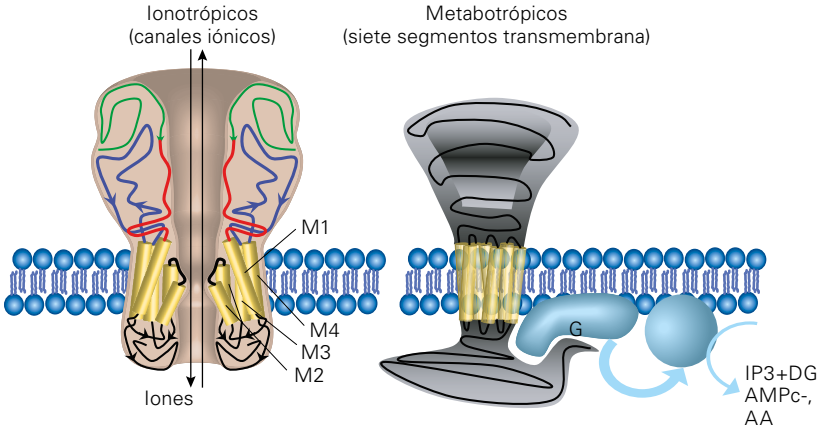
Eso significaba que la entrada de Ca^{2+} promovía la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana celular, en cuyo proceso de exocitosis el neurotransmisor se vertía al medio extracelular y allí interactuaba con otro de los elementos cruciales de la neurotransmisión, los receptores sinápticos. Tras ese conjunto de trabajos quedaban la vía expedita para abordar el estudio de la exquisita regulación del proceso de la liberación de neurotransmisor y de averiguar si en el sistema nervioso central el proceso de neurotransmisión obedecía las mismas reglas observadas en la unión neuromuscular.

Irrupción de la electrofisiología

La señalización sináptica se realiza mediante una serie de mensajeros químicos que portan la información desde la neurona presináptica hasta la postsináptica. En el curso de ese proceso, con liberación del neurotransmisor almacenado en las vesículas sinápticas, se activan los receptores postsinápticos.

Tipos de receptores para neurotransmisores

Los neurotransmisores actúan a través de dos tipos de receptores, los ionotrópicos (que forman un canal iónico) y los metabotrópicos (que disparan una cascada de señalización intracelular al estar acoplados a una proteína G). El dibujo representa la estructura molecular de cada uno de ellos. Los ionotrópicos poseen segmentos que atraviesan la membrana varias veces: tres, los receptores de glutamato, o cuatro, los de acetilcolina, GABA, glicina y serotonina. Los metabotrópicos poseen 7 segmentos transmembrana. La tabla de la derecha muestra los tipos de receptores para algunos neurotransmisores. El mismo neurotransmisor puede activar diversos tipos de receptores con diferentes peculiaridades.



Receptores	Tipos
Glutamato	NMDA, AMPA, KAINATO
Acetilcolina	Nicotínicos
GABA	-A, -C
Serotonina	$5HT_3$
Glicina	

Receptores	Tipos
Glutamato	mGluR1-8
Acetilcolina	Muscarínicos
Dopaminérgicos	D1-5
Adrenérgicos	α, β
GABA	-B
Serotonina	$5HT_{1-2}$, $5HT_{4-7}$

JUAN LERMA

La investigación, acometida con la conjunción de las técnicas de biología molecular y de electrofisiología, en particular la del pinzamiento de membrana (*patch-clamp*), ha permitido disecar estructural y funcionalmente el proceso de liberación, así como identificar y caracterizar las proteínas receptoras del mensaje.

El rasgo principal de la terminal presináptica reside en la propia acumulación de vesículas sinápticas (entre unas 300 y 500). Se disponen cerca de la zona activa, donde la membrana plasmática del terminal se engruesa, ocupando un área en torno a 15 milímetros cuadrados.

La identificación de las proteínas de la membrana vesicular, por un lado, y de las proteínas de la zona activa, por otro, ha supuesto un gran avance en el conocimiento del mecanismo de liberación de neurotransmisor y sus implicaciones fisiológicas. Este proceso, finamente regulado, depende de la interacción entre las proteínas que se sitúan en la membrana de la vesícula sináptica con las que se disponen en la membrana plasmática que forma la zona activa.

La membrana vesicular contiene unas 200 moléculas proteicas, agrupadas en dos clases: proteínas transportadoras, responsables de la captación de neurotransmisor, y proteínas involucradas en el tráfico de las vesículas, que son las más abundantes. A esas proteínas de reconocimiento en ambas membranas se debe que las vesículas no se fusionen en cualquier sitio, sino en lugares específicos.

Las proteínas involucradas en el tráfico de las vesículas sinápticas, que aparecen en diversas variantes, pueden agruparse en nueve familias. A ellas hemos de agregar los transportadores de neurotransmisores, encargados del llenado de las vesículas, las bombas de protones y otras proteínas. En conjunto, las proteínas de la vesícula sináptica se caracterizan por su notable diversidad estructural; de la mayoría se desconoce su función específica. Pero no cabe duda de su implicación necesaria en la correcta liberación del neurotransmisor, según se desprende de la investigación con animales manipulados genéticamente para anular su expresión.

Vesículas y neurotransmisores

Con independencia del neurotransmisor empleado, las sinapsis siguen un patrón común: almacenan neurotransmisor en vesículas que se acumulan en los terminales sinápticos. Cuando la despolarización del terminal presináptico alcanza un nivel suficiente para desencadenar la exocitosis, se liberan las vesículas. En concreto, cuando el ion Ca^{2+} alcanza una concentración umbral en el compartimento intracelular. Tras la exocitosis, las vesículas sufren un proceso de endocitosis. En esta suerte de mecanismo de reciclado, se desarrollan, con suma rapidez y precisión, numerosas interacciones proteína-proteína.

Resumido de una forma esquemática, el proceso de la liberación vesicular del neurotransmisor atraviesa los siguientes estadios: adhesión o atraque de la vesícula en la membrana; prefusión de la vesícula; fusión; reciclado, y recarga de las vesículas con transmisor. El proceso de

exocitosis culmina cuando algunas proteínas de la vesícula (sinaptobrevinas o VAMP) son reconocidas por proteínas presentes en la zona activa (llamadas SNAP-25 y sintaxina). Los complejos resultantes (o SNARE) actúan a modo de cremallera: fusionan la membrana vesicular y la plasmática.

Ciertas toxinas degradan las proteínas involucradas en la fusión de la vesícula sináptica. Así, las toxinas botulínicas hidrolizan SNAP-25, sintaxina o ambas. La toxina tetánica (y variantes de botulínica) degradan la sinaptobrevina presente en la membrana vesicular. Ello explica la imposibilidad de liberación del transmisor tras la intoxicación: se suspenden todos los procesos sinápticos, incluida la transmisión neuromuscular, lo que conlleva la parálisis de los músculos respiratorios y la asfixia consiguiente.

Pese al gran número de interacciones proteicas, la entrada de Ca^{2+} dispara la liberación de neurotransmisor en menos de 0,1 milisegundos. Se supone que, en cada caso, se libera una vesícula por botón sináptico. El hecho de que haya varias vesículas en disposición de ser liberadas (atracadas o prefundidas) significa que el sistema está listo para afrontar una sucesión de estímulos.

Sin embargo, la probabilidad de que una vesícula sea liberada cuando un impulso nervioso (o potencial de acción) invade el terminal sináptico es baja (<1). Esto nos permite, a su vez, entender la posibilidad de modulación del sistema, puesto que la actividad subsiguiente puede depender de la actividad previa, es decir, de la historia funcional del terminal sináptico.

Los mecanismos mencionados son responsables, al menos en parte, de varios fenómenos de plasticidad sináptica, plasticidad que subyace a los fenómenos de aprendizaje y memoria. En definitiva, la liberación del neurotransmisor constituye un proceso sujeto a finísima regulación; reviste, además, tal complejidad, que resulta sorprendente que no se produzcan a menudo desajustes.

Los receptores sinápticos

Al terminal presináptico le corresponde la liberación rápida de transmisor; a la membrana postsináptica, la posesión de estructuras especializadas en su recepción. En la membrana postsináptica encontramos las proteínas receptoras que son activadas por los neurotransmisores.

Entre los sistemas receptores, el mejor conocido es la unión neuromuscular, que emplea la acetilcolina como sustancia transmisora. Sin embargo, en la inmensa mayoría de las sinapsis excitadoras se utiliza por neurotransmisor el ácido glutámico; otro aminoácido, el ácido gamma-aminobutírico (GABA), es el liberado en la mayoría de las sinapsis inhibidoras. En otras palabras, en las sinapsis excitadoras se acumulan los receptores de glutamato, mientras que en las inhibidoras lo hacen los receptores de GABA.

En el microscopio electrónico se aprecian las diferencias morfológicas entre un tipo y otro de sinapsis. Las excitadoras presentan una ancha zona submembranal de alta densidad electrónica; en las inhibidoras esta banda es más delgada. Se entiende así por qué el aspecto de las sinapsis excitadoras resulta asimétrico cuando se comparan las especializaciones pre y postsinápticas; en cambio, las inhibidoras presentan un aspecto más uniforme y simétrico. Podríamos, pues, clasificar las sinapsis en razón de su apariencia, correlacionada con el tipo de receptores que presentan.

La densidad postsináptica (DPS), tan llamativa en las sinapsis excitadoras, se debe a la congregación allí, con los receptores, de otras proteínas que modulan la actividad de los receptores y que forman un auténtico andamiaje. Hay, entre ellas, proteínas kinasas y fosfatasas, proteínas involucradas en la transducción de señales y proteínas de anclaje en el citoesqueleto. En un análisis proteómico se identificaron hasta 70 proteínas asociadas a una molécula del receptor de NMDA (un tipo de receptor glutamatérgico).

En razón de su estructura y modo de acción, los receptores sinápticos se dividen en dos grupos: ionotrópicos y metabotrópicos. Los receptores ionotrópicos son canales iónicos que se abren cuando el neurotransmisor se une a ellos. Los receptores metabotrópicos se caracterizan por activar un sistema de segundos mensajeros a través de su acoplamiento a una proteína G. Esta acción puede acabar provocando la interacción secundaria con un canal iónico o bien con otras proteínas efectoras. El resultado de activar un receptor u otro será excitador o inhibidor, según las características funcionales y la distribución subcelular de cada receptor, independientemente del tipo de neurotransmisor. Merced a esa diversidad funcional, bastan unos pocos neurotransmisores para acometer acciones muy dispares.

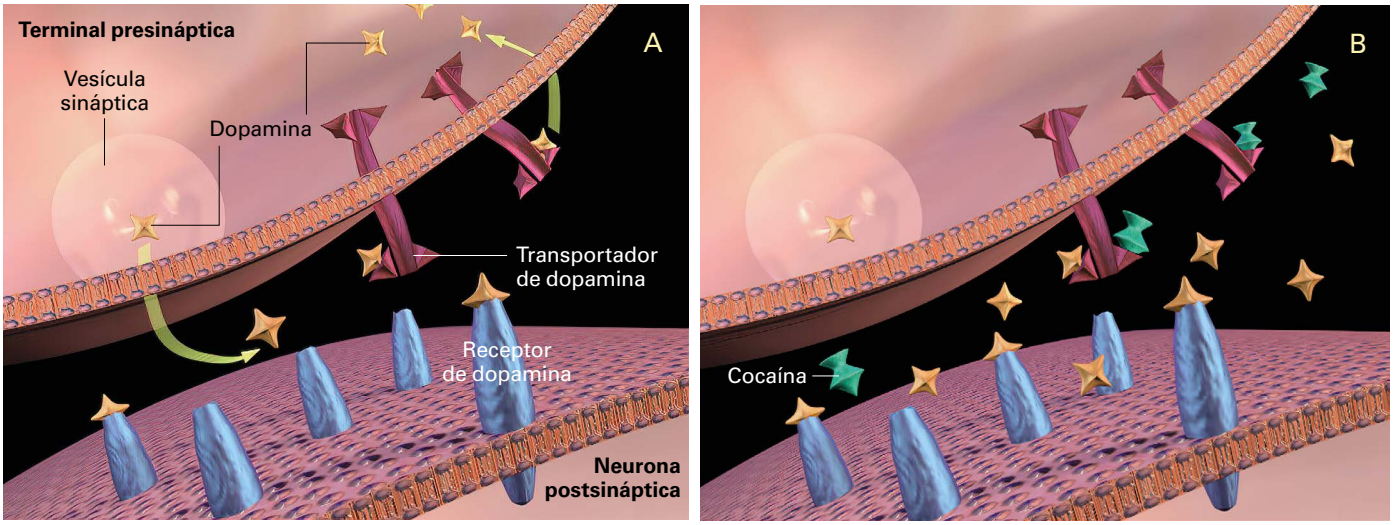
En una sinapsis típica, el neurotransmisor se libera al espacio sináptico cuando un potencial de acción invade la terminal presináptica; la invasión produce una despolarización suficiente como para que los canales de Ca^{2+} presinápticos se abran, entre Ca^{2+} y provoque la exocitosis vesicular. Las moléculas de neurotransmisor fluyen por la hendidura o brecha sináptica y se enlazan a sus receptores postsinápticos. Si estos receptores son ionotrópicos, se abre el canal iónico asociado y se producen el flujo iónico y un cambio en el potencial de membrana de la neurona postsináptica.

Si el cambio operado en el potencial de membrana es despolarizante (en los receptores de glutamato), aumenta la excitabilidad de la neurona y terminan por producirse potenciales de acción. Si el cambio es hiperpolarizante (en los receptores de GABA), la excitabilidad de la neurona decrece y se reduce la posibilidad de que se active. Las etapas que median desde la llegada del potencial de acción hasta el terminal presináptico y la generación de la respuesta en el postsináptico dan lugar a un retraso sináptico, que varía entre 0,3 y 5 milisegundos.

Los receptores de neurotransmisores, proteínas integrales de membrana, presentan dominios que atraviesan

Drogadicción y dopamina

Las drogas de adicción interfieren en la transmisión sináptica. El panel (*A*) muestra esquemáticamente el ciclo de un neurotransmisor como la dopamina. Este se almacena en vesículas sinápticas, liberándose al medio extracelular donde ejerce su acción mediante la unión a sus receptores específicos. Posteriormente, es recaptado por transportadores específicos situados en la terminal presináptica, para su reutilización ulterior. La cocaína (*B*) reemplaza a la dopamina en sus transportadores, impidiendo que el neurotransmisor se recapte y se reutilice normalmente. Esto tiene dos consecuencias: la primera es que la acción del neurotransmisor natural se ve prolongada; la segunda, que tras cierto tiempo de actuación, existe una depleción de dopamina que conlleva el fracaso sináptico con la consiguiente alteración de la función cerebral.



JUAN LERMA

la membrana neuronal. En la región extracelular se organiza el sitio de reconocimiento del neurotransmisor. Los receptores ionotrópicos forman por sí mismos un canal iónico mediante la asociación de varias subunidades proteicas; cuando se acoplan al neurotransmisor, sufren un cambio conformacional que provoca la apertura del canal.

Estos receptores cumplen así una tarea de señalización que se caracteriza por su rapidez y brevedad (dura escasos milisegundos). A esta familia pertenecen los receptores de acetilcolina y glutamato (excitadores), y de $GABA_A$ y glicina (inhibidores). El origen excitador o inhibidor de estos receptores se basa en el hecho de que los canales iónicos que forman dejan pasar cationes (Na^+, K^+, Ca^{2+}) o aniones (Cl^-), respectivamente, provocando la despolarización o la hiperpolarización de la membrana en reposo.

Se ha clonado ya la mayoría de los genes que codifican las subunidades que componen esos receptores. Su amplia diversidad genética se refleja no solo en el nutrido elenco de subunidades, sino también en las varias configuraciones en que aparece cada una de ellas. Se ha comprobado que la presencia de una u otra isoforma de un receptor genera propiedades funcionales diferentes. Como se avanzó antes, el sistema goza de múltiples grados de libertad, que posibilitan una notable capacidad de regulación.

Receptores metabotrópicos y proteínas G

Otros receptores, los metabotrópicos, presentan una estructura molecular distinta. Intervienen en el control de la actividad de canales iónicos, amén de cumplir su función principal en la generación de segundos mensajeros. Su acción perdura de segundos a minutos. Pertenecen a esta familia los receptores alfa y beta-adrenérgicos, dopaminérgicos, de serotonina, muscarínicos de acetilcolina, metabotrópicos de glutamato, $GABA_B$ y cannabinoides, así como de neuropéptidos (VIP, opioides, sustancia P) y sustancias olorosas. Estos receptores metabotrópicos se acoplan a proteínas G de diferentes características; de ahí que se les denomine también receptores acoplados a proteína G. Las activan cuando forman unión con el ligando.

A su vez, las proteínas G activan tres efectores fundamentales: la adenilato ciclasa, que cataliza la síntesis de AMPc; la fosfolipasa C, que produce la hidrólisis de fosfolípidos en inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol, y la fosfolipasa A2, que posibilita la síntesis de ácido araquidónico.

Los segundos mensajeros que acabamos de citar ejercen su acción biológica mediante la actuación directa sobre canales iónicos o, de forma indirecta, a través de proteínas cinasas, que modulan la actividad de los canales iónicos mediante su fosforilación.

Puesto que cada proteína cinasa posee numerosas dianas, puede producir efectos muy dispares. La acción de los receptores metabotrópicos conlleva alteraciones de propiedades de la membrana celular que pueden modificar, durante un tiempo prolongado, la respuesta a los neurotransmisores. Por ello, se dice que los receptores metabotrópicos presentan un carácter modulador de la transmisión sináptica. Lo cierto es que tales receptores intervienen también en la regulación de la liberación de neurotransmisores, al situarse en la terminal presináptica. Igualmente, al alterar la actividad de los receptores ionotrópicos y los canales dependientes del voltaje, modulan la respuesta sináptica y la excitabilidad neuronal.

Alteración de la transmisión sináptica

Entre las dolencias que comportan una desconexión sináptica sobresale la miastenia grave. Conocida desde 1877, esta enfermedad autoinmunitaria se debe al desarrollo de autoanticuerpos que reconocen y bloquean el receptor de acetilcolina nicotínico. Impiden la transmisión sináptica entre las motoneuronas y el músculo. Dichos anticuerpos, presentes en los enfermos de miastenia, no se limitan a evitar la interacción entre la acetilcolina y su receptor, sino que, al parecer, aumentan la degradación de este último. Alterados los receptores, se facilita una flaccidez muscular generalizada que puede incluso afectar a la respiración normal.

En la lista de trastornos autoinmunitarios asociados a la función sináptica se numera también la enfermedad de Rasmussen. Se trata de una epilepsia debida a la presencia de autoanticuerpos contra una de las subunidades de un receptor de glutamato (GluR3 del receptor de AMPA). En este caso, los anticuerpos resultan ser agonistas del receptor; se produce, en consecuencia, una excitación tónica que lleva a la generación de una actividad epiléptica.

Son innumerables los trastornos de transmisión sináptica que se han dado en nombrar como sinaptopatías. La esquizofrenia parece ser, al menos en parte, una sinaptopatía en la que se encuentra alterada la función dopaminérgica; se la ha relacionado con la hipofunción del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), un tipo de receptor de glutamato. Los antipsicóticos, indicados en el tratamiento de esta y otras enfermedades similares, bloquean los receptores dopaminérgicos. Se busca, pues, rebajar la transmisión dopaminérgica, que se cree intensificada en estos pacientes.

Algo parecido ocurre con los trastornos depresivos. En ellos, el sistema de neurotransmisión implicado es el serotoninérgico. Disponemos de buenos fármacos antidepresivos, que inhiben la degradación de serotonina (inhibidores de la MAO) o su sistema de recaptación (como el Prozac). Al actuar así, una vez liberada, su efecto perdura más tiempo. Las benzodiazepinas (Librium, Valium), ansiolíticos conocidos, potencian la acción del aminoácido inhibidor GABA, cuyo receptor $GABA_A$ posee un sitio de modulación específica para benzodiazepinas. Sobre este receptor actúa igualmente el alcohol. En cuanto a los potenciadores del sistema GABAérgico, las benzodiazepinas constituyen buenos antiepilépticos (téngase en cuenta que la epilepsia deriva de un desajuste del equilibrio entre excitación e inhibición).

Con las drogas se altera también la función sináptica. Modifican la percepción y el comportamiento. La estructura molecular de muchas de ellas se asemeja a la de los neurotransmisores, hasta el punto de que pueden usurpar su puesto en los sistemas de regulación. Sucede así con las anfetaminas, análogas en su estructura a las aminas biógenas, con la mescalina, similar a la noradrenalina, o con la cocaína, capaz de inhibir los transportadores de dopamina, serotonina y noradrenalina, lo que prolonga la acción sináptica de estas aminas. La anfetamina conocida como *éxtasis* (MDMA) reemplaza a la serotonina en su transportador y sustituye incluso al neurotransmisor en las vesículas sinápticas. Por culpa de ello, termina por fallar la transmisión serotoninérgica.

Recapitulación

La compleja integración de estos sistemas de señalización, desde la liberación de una vesícula sináptica hasta la activación de los receptores postsinápticos, resulta, pues, decisiva para el correcto funcionamiento del cerebro. La esencia de la función neuronal radica en la integración de la información proveniente de miles de terminales excitadores e inhibidores.

Cada neurona recibe en torno a 10.000 entradas sinápticas. Las entradas activas en un período de tiempo determinado son sumadas por la membrana neuronal, que decide entonces si desencadena o no un potencial de acción, que se transmitirá a las neuronas con las que contacte.

Esta función integradora celular no solo recapitula la función cerebral, sino que constituye además su base. Cualquier desajuste en estos procesos conlleva una disfunción neuronal, cuyo reflejo en el sistema puede ser mínimo en algunos casos, pero en otros puede tener consecuencias devastadoras, traduciéndose en una enfermedad mental o neurodegenerativa. ★

Artículo publicado en *Mente y Cerebro* n.º 12

PARA SABER MÁS

Principles of neural science. Dirigido por Eric R. Kandel, James H. Schwartz y Thomas M. Jessell. McGraw-Hill, 2000.

Synapses. Dirigido por W. Maxwell Cowan, Thomas C. Sudhof y Charles F. Stevens. The Johns Hopkins University Press, 2001.

Durante decenios se supuso que la neuroglía desempeñaba una simple función de soporte de las neuronas. Nuevos hallazgos indican que las células de la glía intervienen de una manera activa en el procesamiento cerebral de la información

Sinapsis tripartita

GERTRUDIS PEREA Y ALFONSO ARAQUE

La máquina más poderosa, capaz de cruzar océanos, ver más allá de Orión, viajar en el tiempo y comprender el universo, en dos palabras, nuestro cerebro, no es sino un conjunto exquisitamente organizado de células, cuya función consiste en comportarse como un procesador de la información que recibe del medio y de su propia actividad y en elaborar diferentes respuestas biológicas. Consta de dos grandes tipos de células: las neuronas y las células gliales o neuroglía.

Desde la primera descripción de las células gliales por Rudolf Virchow en 1846, la función original atribuida a la neuroglía fue la de ser el aglutinante (el significado en griego de glía) del sistema nervioso (SN). La investigación posterior subdividió las células gliales en varios grupos: oligodendrocitos y células de Schwann (responsables de la formación de la vaina de mielina que envuelve los axones neuronales en el sistema nervioso central y periférico, respectivamente), microglía (con funciones fagocíticas implicadas en procesos inflamatorios) y astrocitos, el subtipo glial más abundante en el sistema nervioso central (SNC). Sobre los astrocitos centraremos nuestra exposición.

Desde los estudios iniciales, las neuronas se consideraron los elementos celulares responsables de la elaboración y transmisión de información. A ello contribuyó la aceptación de que la actividad nerviosa tenía un sustrato eléctrico y que las neuronas eran células eléctricamente excitables. A la neuroglía se le reservaba la misión única de soporte trófico y estructural de las neuronas.

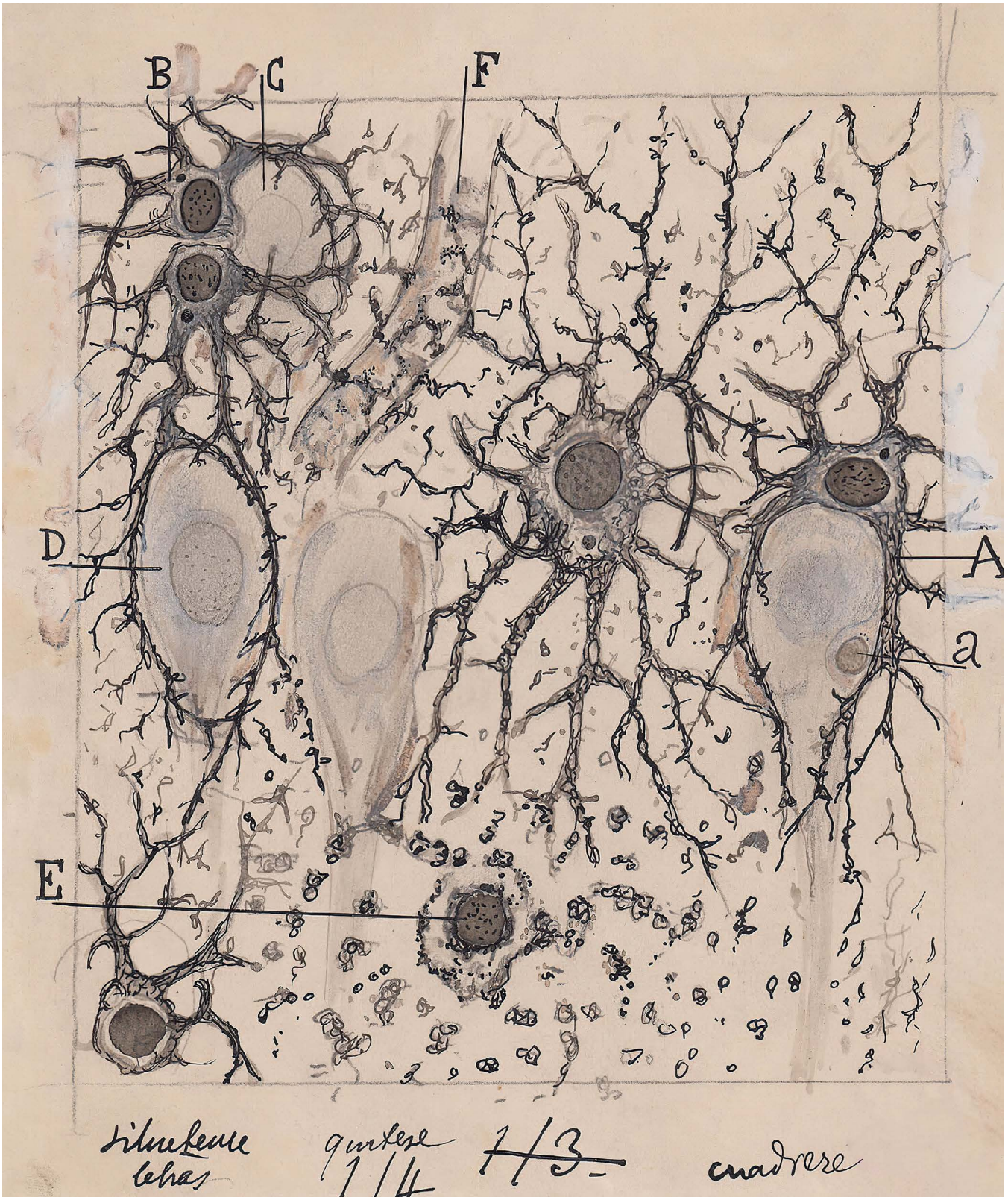
Frente a la teoría del relleno de la función glial, imperante a finales del siglo XIX, Santiago Ramón y Cajal contrapuso en 1899 la teoría del aislamiento, que concedía un papel activo a los astrocitos en la fisiología neuronal [*véase* «El ayer y hoy de los astrocitos», por Alfonso Araque y Marta Navarrete, *en este mismo número*].

En síntesis: Comunicación bidireccional

1 Los astrocitos desempeñan una actividad importante en numerosos aspectos del desarrollo, el metabolismo y la patología del sistema nervioso.

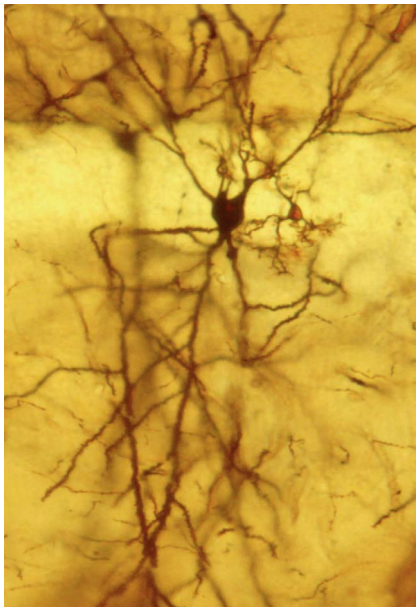
2 La estrecha relación física entre neuronas y astrocitos favorece su interacción.

3 Los astrocitos no solo responden a la actividad neuronal, también pueden enviar señales de comunicación a las neuronas. En otras palabras, existe una comunicación entre neuronas y astrocitos.

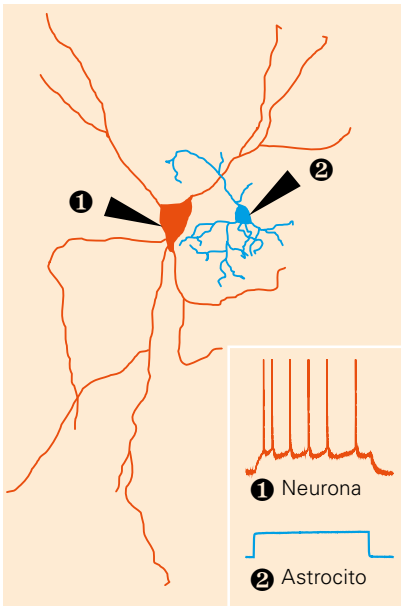


«NEUROGLÍA DE LA CAPA DE LAS PIRÁMIDES Y ESTRATO RADIADO DEL ASTA DE AMMÓN. HOMBRE ADULTO AUTOPSIADO TRES HORAS DESPUÉS DE LA MUERTE. CLORURO DE ORO». SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL, 1899. IMAGEN ORIGINAL CONSERVADA EN EL INSTITUTO CAJAL, CSIC, MADRID

Santiago Ramón y Cajal ilustró en 1899 una neuroglía de la capa de las pirámides y estrato del asta de Amón del cerebro de un hombre al que se le realizó la autopsia tres horas después de su muerte. Utilizó el método del cloruro de oro, por entonces en boga.



CORTESÍA DE LAURA LÓPEZ MASCARAQUE, INSTITUTO CAJAL, MADRID



Micrografía que muestra una neurona y un astrocito de hipocampo. A la derecha, neuronas y astrocitos presentan distinto comportamiento eléctrico. Mientras que las neuronas generan potenciales de acción, los astrocitos responden pasivamente a estímulos que despolarizan la membrana celular.

Sin embargo, ante la falta de herramientas y técnicas experimentales que aportaran datos sobre la auténtica función de los astrocitos, la idea de una función pasiva de la glía persistió en sus términos esenciales durante más de cien años.

En el último siglo, la función de los astrocitos se ha ampliado notablemente. Sabemos ya que desempeñan una actividad importante en numerosos aspectos del desarrollo, el metabolismo y la patología del sistema nervioso. Resultan decisivos, por ejemplo, en el soporte trófico y metabólico de las neuronas, la supervivencia, diferenciación y guía neuronal, la sinaptogénesis y la homeostasis cerebral. Ello no impedía que los astrocitos continuaran considerándose meras células de soporte trófico, estructural y metabólico de las neuronas, sin participación activa en el procesamiento y elaboración de información por el sistema nervioso.

Hubo que esperar a los años noventa del pasado siglo, al advenimiento de nuevas herramientas de estudio, para percatarse de la función crítica desempeñada por las células gliales. Las nuevas investigaciones se basan en técnicas y aproximaciones experimentales que tienen por objeto dilucidar los procesos y mecanismos fisiológicos responsables del funcionamiento de entidades orgánicas: células, tejidos u organismos. Tales herramientas, que podemos englobar bajo el término fisiolómica, se aplican a distintos niveles de complejidad (celular, sistémica o conductual).

Entre las nuevas técnicas se enumeran registros eléctricos en células individuales (*patch-clamp*), técnicas microscópicas novedosas (epifluorescencia para la imagen de los niveles intracelulares de iones, microscopía confocal y de dos fotones, fotoestimulación con luz ultravioleta de compuestos enjaulados), técnicas de imagen cerebral *in vivo*, etcétera. Gracias a tales métodos de análisis, podemos ratificar la vigencia, cien años después, de la idea expresada en 1899 por Cajal. Repasaremos aquí las pruebas experimentales que respaldan la existencia de comunicación entre astrocitos y neuronas, y, por tanto, la participación activa de los astrocitos en el funcionamiento del sistema nervioso.

El ion calcio

A las células gliales se les negaba una participación activa en la fisiología del sistema nervioso porque carecían de la propiedad fundamental que poseían las neuronas, a saber, la excitabilidad eléctrica o capacidad de sufrir cambios en su potencial de membrana. Las variaciones del potencial de la membrana celular constituían el sustrato biofísico de la codificación de información neuronal y servían de base para los procesos celulares de transferencia de información en las neuronas. Las células gliales, en cambio, eran células inexcitables eléctricamente, que apenas presentaban pequeñas variaciones en su potencial de membrana. ¿Era cierto? No exactamente.

LOS AUTORES

Gertrudis Perea es responsable del Departamento de Neurobiología Funcional y de Sistemas del Instituto Cajal del CSIC, donde dirige el laboratorio de redes neuro-gliales. *Alfonso Araque* es catedrático de neurociencia de la Universidad de Minnesota.

El desarrollo de nuevas técnicas de imagen permitió, a principios de los noventa, poner de manifiesto que los astrocitos, considerados hasta entonces células pasivas, evidenciaban una excitabilidad celular, que se apoyaba en variaciones intracelulares del ion calcio. Ese descubrimiento revolucionó nuestra visión de los astrocitos y su función en el sistema nervioso.

La excitabilidad celular de los astrocitos se presenta en forma de un aumento de la concentración citoplasmática de calcio. Actúa ese incremento a modo de señal intracelular, desencadenante de diversas respuestas celulares. La señalización por calcio puede presentarse espontánea o en respuesta a diferentes estímulos. Según veremos más adelante, resulta crucial que tal excitabilidad se desencadene por la actividad de las neuronas.

La señal de calcio puede propagarse en el interior celular (señal intracelular) o en diferentes astrocitos (señal intercelular con importantes consecuencias funcionales). Quedó patente la comunicación entre astrocitos a través de su cultivo, donde se demostró que los aumentos de calcio originados en una célula podían extenderse a las células vecinas y generar una onda de calcio. Las ondas de calcio creadas representarían una nueva forma de comunicación intercelular a larga distancia en el sistema nervioso.

Estrecha relación sináptica

A lo largo del SNC existe una íntima asociación entre las expansiones celulares de los astrocitos (procesos astrocitarios) y los elementos neuronales, sobre todo en las sinapsis, estructuras donde se produce la transferencia de información entre neuronas. La comunicación entre neuronas se produce mediante la liberación de neurotransmisores químicos desde la neurona presináptica, que provocan la activación de receptores específicos en la neurona postsináptica, con la consiguiente generación de respuestas eléctricas. El proceso de neurotransmisión descrito representa la principal forma de comunicación en el sistema nervioso.

La estrecha relación física entre neuronas y astrocitos entraña una adecuada disposición para su interacción funcional. Estudios llevados a cabo en distintas áreas cerebrales han demostrado que los neurotransmisores liberados por las terminales sinápticas pueden activar los receptores presentes en la membrana de los astrocitos, que desencadenan una señal de calcio astrocitaria. En pocas palabras, existe una comunicación entre neuronas y astrocitos.

El aumento de calcio intracelular en astrocitos puede dar lugar a diferentes respuestas celulares, entre las que destaca la liberación de gliotransmisores. De notable interés fisiológico, estas moléculas transmisoras, segregadas por células gliales, pueden modular la excitabilidad neuronal y la transmisión sináptica. De ese modo, los astrocitos no solo responden a la actividad neuronal, sino que pueden también enviar señales de comunicación a las neuronas.

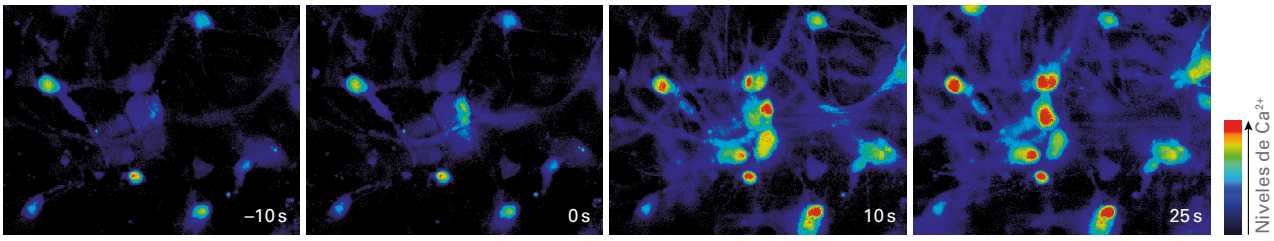
De la existencia de comunicación bidireccional entre astrocitos y neuronas ha surgido el concepto de sinapsis tripartita. En razón de esta, la sinapsis constaría de tres elementos: los elementos pre y postsinápticos neuronales y los astrocitos adyacentes. En la sinapsis tripartita, los astrocitos desarrollan funciones activas como elementos reguladores en la transferencia de información en el sistema nervioso.

Aumento de calcio intracelular

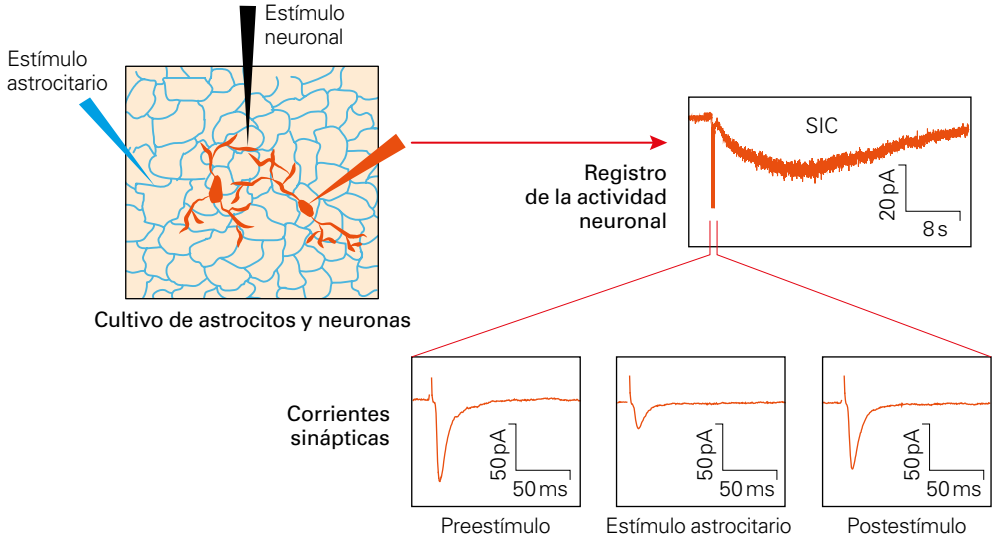
Entenderemos la naturaleza de la comunicación entre neuronas y astrocitos si tenemos en cuenta que estos últimos expresan en su membrana un amplio repertorio de receptores de distintos transmisores, cuya activación genera aumentos del calcio intracelular en los astrocitos. Ese incremento del ion les permite responder a diferentes neurotransmisores liberados por las neuronas en distintas regiones del cerebro.

Abundan las pruebas sobre la respuesta de los astrocitos a los neurotransmisores glutamato, GABA, acetilcolina, noradrenalina y óxido nítrico. Queda, sin embargo, por determinar el control que otros sistemas de neurotransmisores puedan ejercer sobre la excitabilidad de los astrocitos.

Se admite, desde hace tiempo y sin discusión alguna, que las neuronas constituyen los elementos celulares responsables del procesamiento de información en el sistema nervioso. Una característica fundamental de las neuronas, relacionada con el procesamiento de información, estriba en su capacidad de integrar la información procedente de múltiples sinapsis. Nos referimos al proceso en cuya virtud las neuronas, gracias a las propiedades intrínsecas de su membrana, se hallan capacitadas



Generación y propagación de una onda de calcio en astrocitos del hipocampo.



Los astrocitos modulan la actividad eléctrica neuronal y transmisión sináptica. El incremento del calcio en los astrocitos genera corrientes lentas de entrada (SIC) en las neuronas vecinas al liberar el gliotransmisor glutamato, lo que activa los receptores neuronales de dicho gliotransmisor. Las SIC provocan variaciones del potencial de acción (pA) en la membrana de las neuronas.

para sumar distintas entradas excitadoras e inhibidoras y elaborar una respuesta en función de ellas.

Hemos visto que los astrocitos responden con aumentos de calcio a la actividad neuronal. ¿Presenta la comunicación entre neuronas y astrocitos propiedades complejas, características de la comunicación entre neuronas? En otras palabras, ¿pueden los astrocitos modular su señal de calcio, la base de su excitabilidad celular, en respuesta a distintas sinapsis? ¿Responden, por el contrario, de forma pasiva a la actividad neuronal?

En nuestro laboratorio del Instituto Cajal hemos abordado la cuestión. Investigamos las propiedades de la señal de calcio astrocitaria en respuesta a la estimulación de dos tipos de sinapsis que liberan diferentes neurotransmisores. Los astrocitos del hipocampo, región del cerebro relacionada con procesos de aprendizaje y memoria, responden de forma selectiva con aumentos del calcio intracelular a la activación de distintas sinapsis que liberan acetilcolina y glutamato. La estimulación simultánea de ambos tipos de sinapsis pone de manifiesto la capacidad de los astrocitos de procesar e integrar la información sináptica.

Cuando se activan simultáneamente las sinapsis de acetilcolina y glutamato, la respuesta de los astrocitos no es la suma lineal (aditiva) de las respuestas observadas cuando una y otra sinapsis se activan por separado. Si se activan a la vez a unas frecuencias relativamente altas, se observa una depresión de la señal de calcio astrocitaria, mientras que a bajas frecuencias de estimulación la respuesta astrocitaria se ve aumentada. Dicho de otro modo, los astrocitos actúan como un control de ganancia, de manera que, cuando la actividad de dos sinapsis distintas es alta, su respuesta es reducida, mientras que cuando aquella es baja, su respuesta resulta amplificada. Así pues, la capacidad de integración de la información por los astrocitos se manifiesta como una modulación no lineal de la señal de calcio en respuesta a la actividad simultánea de distintas sinapsis.

La modulación de la señal de calcio puede generarse por aplicación directa de los neurotransmisores glutamato y acetilcolina en ausencia de actividad neuronal. Significa ello que la modulación de la señal de calcio depende de propiedades celulares intrínsecas de los astrocitos.

El fenómeno de modulación de la señal de calcio tiene lugar en los microdominios, unas regiones concretas de los procesos astrocitarios; por ese motivo podemos considerarlos la unidad elemental en la comunicación entre neurona y astrocito. Además, la modulación de la señal de calcio controla la propagación intracelular del calcio a lo largo del astrocito.

Se desconocen los mecanismos que determinan si esta señal de calcio queda limitada localmente en cada microdominio o si se extiende a otras regiones adyacentes. Lo que no impide que encierren un significado funcional relevante, ya que determinan la extensión de la señal intracelular que provoca la liberación de gliotransmisores por el astrocito y la consiguiente expansión espacial de los fenómenos de modulación de la actividad sináptica.

Del análisis histológico se desprende que un astrocito de hipocampo de rata adulta ocupa un volumen medio

de unos 66.000 mm^3, y, por tanto, puede interaccionar con unas 140.000 sinapsis. Es decir, un solo astrocito puede actuar sobre un número alto de sinapsis, moduladas de forma diferencial según la extensión de la señal de calcio intracelular. Tamaña capacidad permite un sutil grado de comunicación entre astrocitos y neuronas.

Moduladores de la actividad neuronal

Conocida la existencia de excitabilidad en los astrocitos, era lógico preguntarse sobre las posibles consecuencias que las variaciones de calcio comportarían en la acción de las neuronas. La investigación de varios laboratorios, incluido el nuestro, ha demostrado que no solo las neuronas liberan neurotransmisores químicos, sino que los astrocitos pueden también liberar los gliotransmisores glutamato, ATP, D-serina, adenosina, GABA o TNFα, cuando aumentan sus niveles de calcio intracelular.

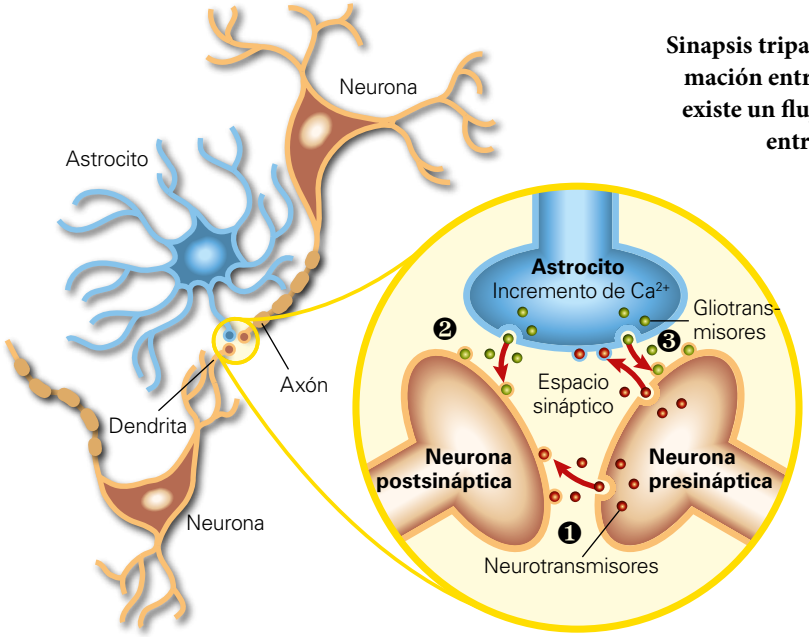
Se han identificado, además, los mecanismos celulares y moleculares responsables de la secreción de tales moléculas transmisoras. Se trata de mecanismos, en esencia, idénticos a los de liberación de neurotransmisores por neuronas. Así, aunque en condiciones patológicas pueden existir mecanismos alternativos, la mayoría de los gliotransmisores son liberados por exocitosis vesicular regulada por los niveles de calcio intracelular.

Observamos, pues, que la señal de calcio en los astrocitos puede generar señales de retroalimentación hacia las neuronas. Vale decir: además de la comunicación descrita entre neuronas y astrocitos, estos pueden comunicarse con las neuronas, estableciéndose así una comunicación bidireccional entre astrocitos y neuronas. Igual que la comunicación entre neurona y astrocito se basa en el control neuronal de la señal de calcio astrocitaria, resulta clave dicha señal en los procesos de comunicación entre astrocito y neurona. A través de la liberación de gliotransmisores, la señal de calcio participa en la modulación de la excitabilidad neuronal y la transmisión sináptica.

La señalización entre astrocitos y neuronas puede manifestarse en las propiedades eléctricas de las neuronas. Nuestros estudios, iniciados en cultivos celulares de neuronas y astrocitos y confirmados en rodajas de cerebro de rata, han demostrado que el aumento del Ca^{2+} intracelular en los astrocitos genera, en las neuronas adyacentes, corrientes lentas de entrada (que bautizamos como SIC, del inglés *Slow Inward Current*), debidas a la liberación del gliotransmisor glutamato por los astrocitos y la consiguiente activación de receptores de glutamato en las neuronas. Estas SIC son responsables de variaciones del potencial de membrana neuronal. Por tanto, los astrocitos pueden modular la excitabilidad eléctrica de las neuronas.

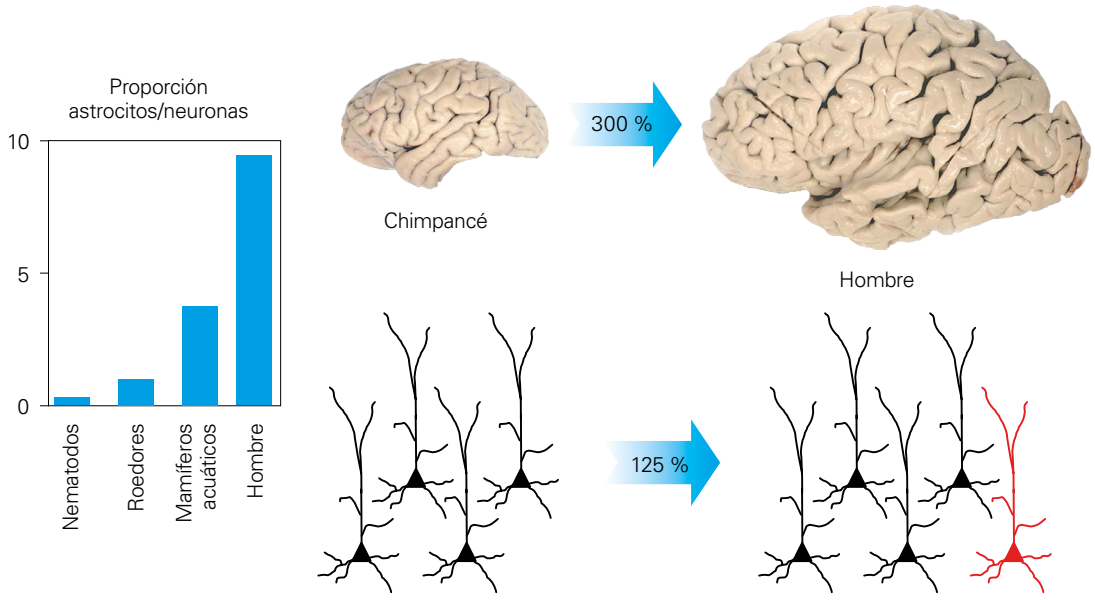
Pero no solo la excitabilidad neuronal se halla bajo el control de la actividad de los astrocitos. La propia transmisión sináptica es modulada por gliotransmisores liberados por los astrocitos. En estudios realizados, en un principio, sobre cultivos celulares demostramos que el glutamato liberado por los astrocitos podía modular de forma transitoria las corrientes sinápticas, en otras palabras, los astrocitos podían regular la eficacia de la neurotransmisión, con la repercusión consiguiente en la transferencia de información entre neuronas.

Con la expresión *plasticidad sináptica* se alude a la capacidad del sistema nervioso para modificar de manera temporal o permanente la eficacia de la conexión sináptica entre las neuronas. Se producen fenómenos de plasticidad sináptica durante la maduración del sistema nervioso y después de esta. Se les supone responsables de los procesos celulares de la memoria y del aprendizaje.



MENTE Y CEREBRO, SEGÚN LOS AUTORES

Sinapsis tripartita. Además del flujo de información entre los elementos neuronales (❶), existe un flujo de información bidireccional entre neuronas y astrocitos (❷ y ❸).



A lo largo de la escala evolutiva crece el número de astrocitos. El volumen cerebral de un humano es un 300 por ciento mayor que el de un chimpancé. Sin embargo, su número de neuronas es solo un 125 por ciento mayor.

La posible participación de los astrocitos en los procesos de plasticidad sináptica de larga duración es objeto de interés de numerosos laboratorios, incluido el nuestro. La investigación sobre el hipotálamo de rata por el grupo de S. Oliet ha puesto de manifiesto que los cambios estructurales en la disposición física entre astrocitos y sinapsis que ocurren en distintos estados fisiológicos del animal (durante la lactancia) pueden regular la neurotransmisión en dicha región cerebral.

Los astrocitos del hipotálamo liberan el gliotransmisor D-serina, necesario para la neurotransmisión mediada por un tipo especial de receptor de glutamato denominado NMDA. En ratas que se encuentran en período de lactancia existe una retracción de los procesos astrocitarios y, por tanto, una reducción de la proximidad física entre astrocitos y sinapsis, lo que da lugar a una menor disponibilidad de D-serina por las sinapsis y, por tanto, a una menor activación de receptores de NMDA. En tales condiciones, queda mermada la plasticidad de las sinapsis, lo que sugiere que la capacidad de aprendizaje y memoria de las sinapsis depende de su relación espacial con los astrocitos adyacentes.

Más allá de esos cambios plásticos de la neurotransmisión basados en cambios estructurales que regulan pasivamente la plasticidad sináptica, nuestras investigaciones llevadas a cabo en rodajas de hipocampo de rata revelan que el aumento de calcio en astrocitos de hipocampo puede dar lugar a una modulación persistente de larga duración de la transmisión sináptica. Se daría, pues, una participación activa de los astrocitos en la generación de plasticidad sináptica.

La comunicación entre neuronas ocurre en milisegundos; la velocidad de propagación de la información por potenciales de acción a lo largo de los procesos neuronales es del orden de metros por segundo. En cambio, los procesos de excitabilidad y comunicación en que intervienen los astrocitos se desarrollan en escalas de tiempo y velocidades varios órdenes de magnitud superiores y más lentos (decenas de segundos y micras por segundo, respectivamente).

Sin duda, los mecanismos rápidos de transferencia de información tienen notables ventajas adaptativas y resultan esenciales en el reino animal, pero cabe conjeturar que los procesos lentos moduladores, como los descritos sobre los astrocitos, pueden ser idóneos para un exquisito ajuste y refinamiento en el procesamiento complejo de información y en los procesos de plasticidad; en definitiva, en las funciones superiores del SNC. Expresado llanamente, para huir de un león es necesaria la rápida conducción de información desde el sistema visual al sistema motor, mas para idear una trampa que nos permita cazar un león no se requiere rapidez, sino una gran capacidad de modulación de información. Quizás ahí resida la importancia de la comunicación entre astrocito y neurona.

Con todo, habrá que buscar pruebas que relacionen los procesos cognitivos con la actividad astrocitaria. Sabido es que, a lo largo de la escala filogenética, se multiplica el número de neuronas. Crece también la proporción de células gliales. Así, la proporción de células gliales respecto al número de neuronas es inferior a uno en nematodos, uno en roedores, cuatro en mamíferos acuáticos y alrede-

dor de diez en primates. La mayor cantidad relativa de astrocitos se da en el cerebro humano, donde la población de astrocitos decuplica la de neuronas.

Además, resulta una idea atrayente constatar que el volumen del cerebro humano es un 300 por ciento mayor que el de los otros primates; en cambio, su número de neuronas es solo un 125 por ciento mayor. Por tanto, la gran diferencia entre nuestro volumen cerebral y el de los primates se debe no solo a un incremento en el desarrollo del neurópilo neuronal, sino también al aumento del número y la complejidad de los astrocitos.

En conclusión, la idea clásica de las células gliales en general y los astrocitos en particular como meras células de soporte trófico y estructural, sin función alguna en el procesamiento de información del sistema nervioso, ha quedado desmentida por las pruebas experimentales obtenidas en los últimos años. De acuerdo con estas, los astrocitos constituyen elementos activos del procesamiento, transferencia y almacenamiento de información por el sistema nervioso.

Cien años después del trabajo original de Cajal sobre la significación fisiológica de la neuroglía, empezamos a reconocer el importante papel de los astrocitos en la fisiología neuronal y a vislumbrar la verdadera dimensión de la intervención de estas células en el funcionamiento del sistema nervioso. ★

Artículo publicado en *Mente y Cerebro* n.º 27

PARA SABER MÁS

Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados. Tomo I. S. Ramón y Cajal. N. Moya, Madrid, 1899.

Contribución al conocimiento de la neuroglía del cerebro humano. Trabajos del laboratorio de Investigaciones Biológicas de la Universidad de Madrid. Tomo XI. S. Ramón y Cajal, págs. 17-315. N. Moya, Madrid, 1913.

Dynamic signaling between astrocytes and neurons. A. Araque, G. Carmignoto, P. G. Haydon en *Annual Review of Physiology*, vol. 63, págs. 795-813, 2001.

Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular Coupling. P. G. Haydon y G. Carmignoto en *Physiological Reviews*, vol. 86, págs. 1009-1031, 2006.

Suscríbete a CUADERNOS

Ventajas para los suscriptores:

- **Envío** puntual a domicilio
- **Ahorro** de hasta un **13 %** sobre el precio de portada
- **Acceso gratuito** a la edición digital de los números incluidos en la suscripción

Monografías de aparición cuatrimestral sobre los grandes temas de la psicología y las neurociencias

www.investigacionyciencia.es/suscripciones Teléfono: +34 935 952 368

Santiago Ramón y Cajal desarrolló contribuciones pioneras en el estudio de la neuroglía. Las investigaciones actuales confirman sus hipótesis ahora centenarias

El ayer y hoy de los astrocitos

ALFONSO ARAQUE Y MARTA NAVARRETE

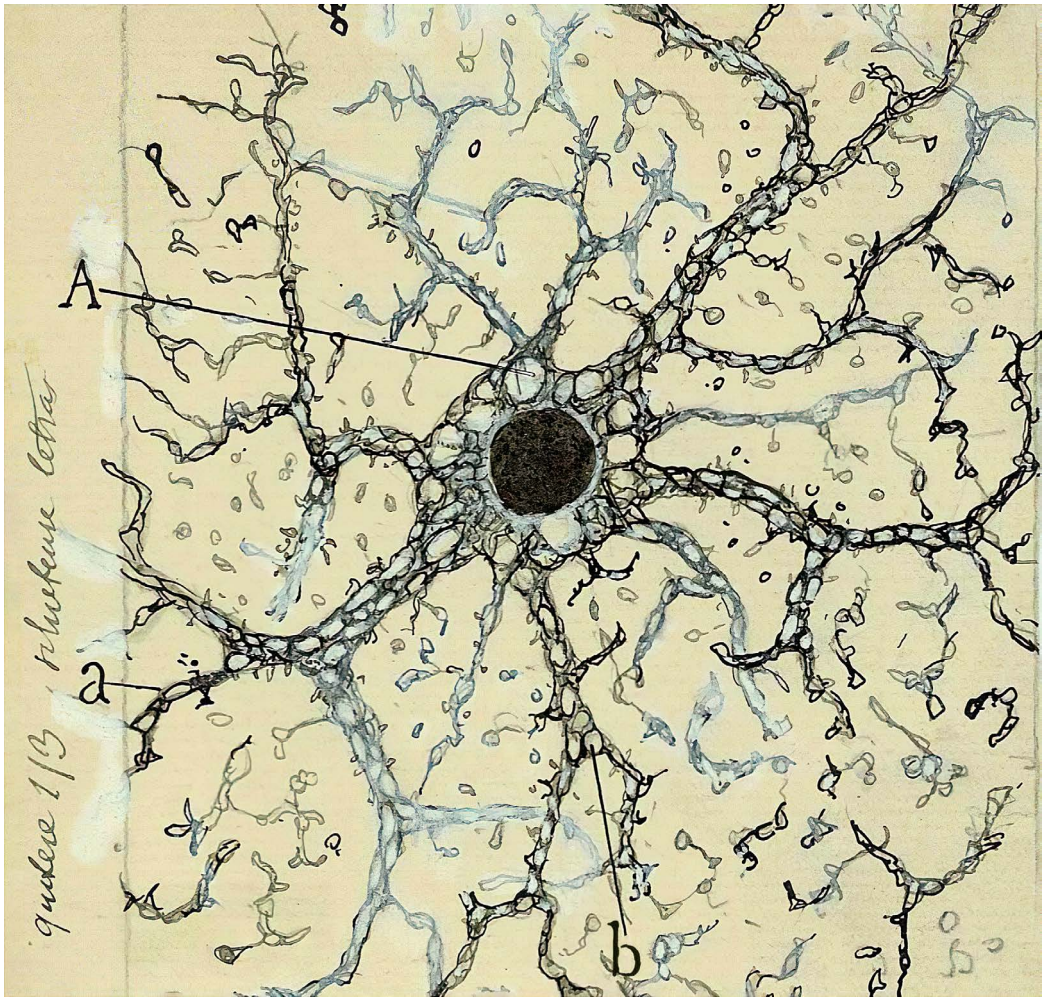


IMAGEN ORIGINAL CONSERVADA EN EL INSTITUTO CAJAL, CSIC, MADRID

Dibujo original de Santiago Ramón y Cajal que muestra una gruesa célula neuróglica de la capa de las pirámides del asta de Amón de un hombre adulto. *A* señala las grandes vacuolas del soma; *a* y *b*, los huecos de las expansiones destinados a los gliosomas.

Hace unos cien años que Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) publicó «Algo sobre la significación fisiológica de la neuroglía» (1897) y «Contribución al conocimiento de la neuroglía del cerebro humano» (1913), dos trabajos centrados en el estudio de las células de la glía. Como muchas de sus investigaciones, estas resultaron pioneras en el conocimiento del cerebro y su función en el organismo.

Transcurrido un siglo, la comunidad científica sigue citando las aportaciones de Cajal con asiduidad; las novedosas y avanzadas técnicas no hacen sino confirmar numerosas de las propuestas que desarrolló en torno a la neuroglía. Invitamos al lector a dar un paseo, de la mano de los descubrimientos de Cajal, por los conocimientos de ayer y de hoy acerca del significado funcional de la neuroglía.

Teoría del aislamiento

En 1899, Cajal ya se planteó en uno de sus trabajos la siguiente cuestión: «¿Qué significación funcional debemos otorgar a la neuroglía? Desgraciadamente, en el estado actual de la ciencia no es posible contestar a la importante pregunta más que mediante conjeturas más o menos racionales. En presencia de este problema, el fisiólogo se halla, por falta de métodos, totalmente desarmado». Estas palabras reflejan el estado incipiente de las investigaciones de la neuroglía en aquella época, circunstancia que no impidió a Cajal proponer ideas e hipótesis que, aunque prematuras, fueron acertadas.

A finales del siglo XIX, una de las ideas imperantes sobre la función glial se centraba en la *teoría de relleno*. Según esta, las células gliales servirían para dar consistencia al sistema nervioso rellenando los lugares no ocupados por las neuronas. Cajal discrepaba, ya en 1895, de esa simple noción que relegaba a la neuroglía a una función insignificante: «¿Qué van a sostener corpúsculos pequeñísimos, aislados, flexibles, delicadísimos, mucho más delicados y pequeños que las células nerviosas mismas?». Frente a ello propuso la *teoría del aislamiento*, es decir, los astrocitos podrían servir como elementos aisladores de las distintas neuronas.

Aunque esa hipótesis no se ha visto confirmada por investigaciones posteriores, hay que tener en cuenta que el propio Cajal señaló ese mismo año: «No estimamos las hipótesis que acabamos de exponer como teorías exentas de reproche. Pero no por esto las hipótesis racionales, que tienen su punto de partida en algunos hechos conocidos, dejan de ser legítimas y hasta fecundas. Una hipótesis científica representa una dirección nueva, un camino que se traza a la observación y a la experimentación, el cual, si no conduce inmediatamente a la verdad, suscita siempre investigaciones y críticas que nos aproximan a ella».

En efecto, aun cuando su conjetura sobre el mecanismo de la función de los astrocitos se ha demostrado inexacta, su idea original sobre la participación activa de las células gliales en el funcionamiento del sistema nervioso se confirma cada vez más, a tenor de las investigaciones actuales.

Nuevas técnicas neurocientíficas

En torno a la década de los ochenta del siglo XX se produjo una revolución en la biología celular y las neurociencias fundamentada, sobre todo, en el desarrollo de nuevas y avanzadas herramientas, entre ellas, pinzamiento de membrana (*patch-clamp*, que permite el registro eléctrico de células individuales), imagen de fluorescencia (facilita la visualización de los niveles intracelulares de calcio mediante sondas fluorescentes sensibles a ese ion) o microscopía (tanto su versión confocal como multifotón permiten la observación celular y subcelular en muestras de tejido cerebral o animales in vivo). Gracias a estas técnicas, el fisiólogo posee poderosísimas armas para investigar la función de los astrocitos o astroglía.

Hasta ese momento, los astrocitos fueron considerados unas meras células de soporte trófico y estructural de las neuronas. La *teoría nutritiva*, propuesta originalmente por Camillo Emilio Golgi (1843-1926), quien recibiera el premio Nobel de medicina en 1906 junto con Cajal, ha resistido el paso del tiempo: hoy se sabe que los astrocitos cumplen una función destacada en el soporte trófico neuronal, ya que proveen a las neuronas de las sustancias metabólicas y los elementos nutritivos necesarios para su adecuado desarrollo y funcionamiento.

No obstante, en aquel entonces se entendía que la función de la astroglía no iba más allá de ese papel pasivo, por lo que no intervenía de forma directa en el funcionamiento del cerebro como órgano encargado de recibir y procesar información. Posiblemente, esta idea se apoyaba en la base eléctrica de la actividad cerebral (las neuronas utilizan señales eléctricas para transmitir la información); por el contrario, los astrocitos no son

En síntesis: Hipótesis confirmadas

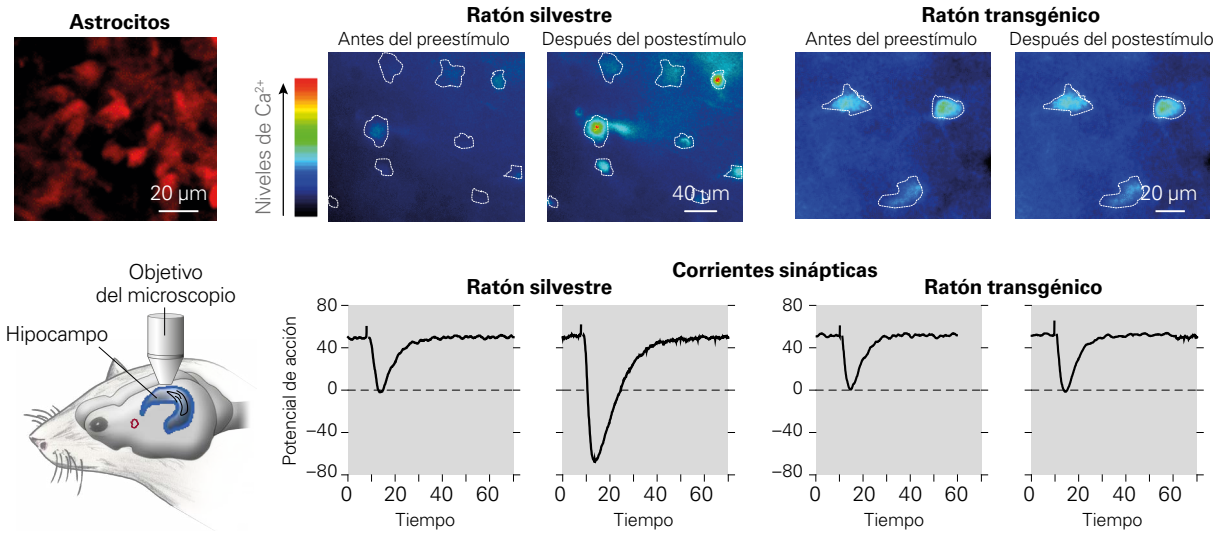
1 La idea clásica de que las células gliales en general y los astrocitos en particular son meros elementos de soporte trófico está siendo desterrada.

2 Las técnicas experimentales actuales revelan la intervención activa de los astrocitos en el procesamiento, la transferencia y el almacenamiento de información en el cerebro.

3 Estos hallazgos corroboran muchas de las ideas que Santiago Ramón y Cajal expuso hace un siglo sobre la fisiología de la neuroglía.

Astroglía in vivo

Los aumentos de calcio (Ca^{2+}) astrocitario por estímulo sensorial modulan la actividad sináptica. En nuestro ensayo in vivo estimulamos sensorialmente la cola del animal y observamos la respuesta del hipocampo en un ratón transgénico y en otro silvestre. Confirmamos que el primero (*derecha*) no presentaba incrementos de calcio en los astrocitos tras la estimulación sensorial; las corrientes sinápticas permanecieron igualmente inalteradas. En cambio, en el roedor silvestre (*izquierda*) sí apreciamos aumentos de calcio en astrocitos y un incremento en la transmisión sináptica, como refleja el gráfico.



eléctricamente excitables. Otra diferencia entre ambos tipos de células reside en que las neuronas se hallan en contacto directo con el mundo exterior (reciben información de él a través de los órganos de los sentidos o de otras células nerviosas) y actúan sobre el entorno a través de su acción en glándulas y músculos. En cambio, los astrocitos se encuentran confinados en el sistema nervioso central, sin comunicación directa con el exterior.

Las herramientas experimentales actuales han permitido averiguar que, lejos de tratarse de células pasivas, los astrocitos poseen una forma de excitabilidad basada en variaciones de los niveles de calcio intracelular, fenómeno que sirve de mecanismo de señalización celular, con importantes consecuencias en la fisiología del sistema nervioso.

Conexión a tres bandas

Las variaciones en los niveles de calcio de los astrocitos ocurren de manera espontánea, pero también pueden ser desencadenadas por la actividad neuronal. Las células nerviosas se comunican entre sí en regiones de contacto especializadas (sinapsis). La transmisión sináptica constituye la forma fundamental de comunicación neuronal, donde las neuronas presinápticas liberan mensajeros químicos (neurotransmisores) que activan receptores en la membrana de las postsinápticas, modo en que se transmiten información entre ellas. Los astrocitos, por su parte, también presentan en su membrana receptores de esos neurotransmisores. Estos, al ser activados durante la transmisión sináptica, estimulan la señal de calcio astrocitario. Es decir, los astrocitos responden a la actividad neuronal, con lo que establecen una comunicación con las neuronas. Pero ¿cuáles son las consecuencias de esa señal de calcio?

«La neuroglía de la substancia gris vendría a constituir una vasta glándula endocrina intercalada entre las neuronas y plexos nerviosos, destinada quizás a elaborar hormonas asociadas a la actividad cerebral...», señaló Cajal en 1913. De nuevo, el uso de las avanzadas herramientas de biología celular ha venido a confirmar esta

LOS AUTORES

Alfonso Araque es catedrático de neurociencia de la Universidad de Minnesota. *Marta Navarrete* es responsable del Departamento de Neurobiología Funcional y de Sistemas en el Instituto Cajal del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).

idea original y centenaria expresada por el pionero científico. Hoy sabemos que los astrocitos no solo responden a neurotransmisores, sino que, además, la señal de calcio que estos últimos provocan estimula la liberación de gliotransmisores (mensajeros químicos de la astroglía), tales como glutamato, ATP, TNFα, D-serina o adenosina, de idéntica naturaleza que los liberados por las neuronas. Los gliotransmisores pueden activar a su vez receptores en la membrana de las neuronas, lo que da lugar a la comunicación entre los astrocitos y las neuronas.

Diversos hallazgos han demostrado que la liberación de gliotransmisores es capaz de regular y modular la excitabilidad eléctrica neuronal, así como la transmisión sináptica entre neuronas, lo que indica que los astrocitos se hallan involucrados en la transferencia de información intercelular que ocurre durante el funcionamiento cerebral. Más aún, la función de estas células gliales en el funcionamiento cerebral se está mostrando más relevante de lo que se había imaginado hasta ahora.

También se ha comprobado que la señal de calcio de los astrocitos y la consiguiente liberación de gliotransmisores son responsables directos de que ocurran determinados fenómenos de plasticidad sináptica. Según nuestros hallazgos, durante una estimulación sensorial concreta, ciertas neuronas liberan el neurotransmisor acetilcolina, que activa los astrocitos del hipocampo (región cerebral implicada en la memoria y el aprendizaje), provocando el aumento de su calcio intracelular y la liberación del gliotransmisor glutamato. Las neuronas adyacentes detectan este transmisor químico, fenómeno que permite que se incremente de manera persistente la eficacia de la transmisión sináptica entre ellas.

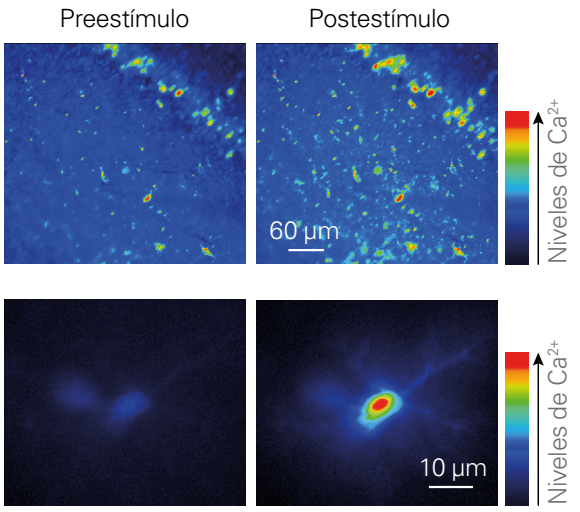
En 2012 observamos en ratones transgénicos que no mostraban la señal de calcio en los astrocitos que los cambios sinápticos se hallaban comprometidos; es decir, que el aumento de calcio astrocitario resultaba fundamental para la liberación del transmisor glutamato y, por tanto, para la generación de plasticidad sináptica. Así demostramos por primera vez en animales en vivo que los astrocitos actúan como elementos activos en los procesos de señalización celular del sistema nervioso: junto con las neuronas son responsables del procesamiento y almacenamiento de la información en el encéfalo.

Fenómeno confirmado en humanos

La pregunta que surgía a continuación era si los fenómenos hallados en modelos animales ocurren, asimismo, en el cerebro humano. Con el fin de averiguarlo, contamos con la colaboración del grupo dirigido por Rafael García de Sola, del Hospital de la Princesa de Madrid, y con tejido cerebral procedente de biopsias de pacientes con epilepsia resistente a tratamientos farmacológicos. De igual manera que en los modelos animales, los astrocitos humanos presentan excitabilidad celular basada en las variaciones de calcio intracelular, responden a los neurotransmisores y liberan gliotransmisores que influyen a su vez en la actividad neuronal. Estos resultados revelan la existencia de comunicación bidireccional entre astrocitos y neuronas en el tejido cerebral humano. Asimismo, sugieren que los astrocitos son elementos celulares importantes en el funcionamiento cerebral humano.

En los humanos

Los astrocitos del tejido cerebral humano responden con aumentos de calcio a la actividad sináptica, de manera que liberan gliotransmisores que generan corrientes en las neuronas. Arriba se observan los aumentos de Ca^{2+} astrocitarios en el hipocampo después de la aplicación local de neurotransmisor. Abajo se aprecia el aumento de Ca^{2+} de un solo astrocito por actividad sináptica.



Estos descubrimientos han llevado a establecer un nuevo concepto en la fisiología sináptica: la sinapsis tripartita. Según esta, tres elementos conforman la sinapsis a nivel funcional, a saber, la terminal neuronal presináptica y la postsináptica, más el astrocito adyacente. Este concepto implica asimismo que la astroglía interviene de forma activa y directa en la transferencia y el almacenamiento de la información. Así pues, la actividad cerebral resulta de la coordinada entre astrocitos y neuronas.

En concordancia con Cajal

Retomando el hilo de la historia, nuestros descubrimientos concuerdan con las ideas originales que expuso Ramón y Cajal en 1897. Aunque el reconocido científico español se basó en datos puramente morfológicos, los interpretó con extrema agudeza: «Ciertos focos grises, ricos en plexos de expansiones dendríticas y de arborizaciones nerviosas, contienen muchas fibrillas de neuroglía y, al revés, ciertos focos pobres en dichos apéndices son asimismo escasos en corpúsculos de Deiters o neuróglicos [astrocitos]». Cajal continuaba en su acertado discurso: «La neuroglía abunda donde las conexiones intercelulares

son numerosas y complicadas, y no por el hecho de existir contactos, sino con la mira de reglarlos y dirigirlos de manera que cada expansión protoplásmica solo se ponga en relación íntima con un grupo especial de ramificaciones nerviosas terminales».

En efecto, de acuerdo con el concepto de la sinapsis tripartita, los astrocitos regulan y dirigen las conexiones intercelulares, de manera que modulan la transmisión sináptica y se involucran de forma activa en la plasticidad sináptica.

Además de estar asociados con las sinapsis, los astrocitos se hallan en íntimo contacto con los capilares cerebrales a través de unas prolongaciones celulares denominadas aparato chupador o pedículo perivascular. En 1895, Cajal indicaba: «El objeto de tales elementos es suscitar, por contracción de los referidos apéndices, dilataciones locales de los vasos, y, por ende, congestiones fisiológicas ligadas a la mayor o menor intensidad de los procesos psíquicos». Una vez más, los estudios recientes encaminados a dilucidar los mecanismos celulares involucrados en el control del flujo sanguíneo en los capilares cerebrales corroboran la relevante función de los astrocitos en la hiperemia funcional, es decir, en el aumento local de flujo sanguíneo que se produce durante la actividad neuronal. Ese incremento permite un mayor aporte de oxígeno y nutrientes en las regiones cerebrales que se hallan activas y que, por tanto, presentan mayores demandas energéticas.

Se ha demostrado que el aumento selectivo de los niveles de calcio en astrocitos que generan los neurotransmisores liberados durante la actividad sináptica estimula la liberación de gliotransmisores y substancias vasoactivas. Estas últimas regulan localmente la dilatación de los capilares cerebrales, tal y como había propuesto Cajal.

«La corteza cerebral humana discrepa de la de los animales no solo por la cantidad enorme de células de tipo glandular [astrocitos] que contiene, sino por la pequeñez de estas y la riqueza del plexo gliomatoso intersticial», señaló también respecto a los astrocitos humanos. El grupo de Maikeen Nedergaard, de la Universidad de Rochester en Estados Unidos, ha descubierto mediante técnicas de alta resolución (microscopía de fluorescencia y de dos fotones) que el cerebro humano presenta una astroglía más compleja, en cuanto a tamaño y expansión, que otros animales. Más aún, a lo largo de la escala filogenética existe, junto al crecimiento en el número de neuronas, un incremento notable de la proporción de células gliales en el sistema nervioso. En el ser humano se estima que esta proporción alcanza alrededor de diez veces más astrocitos que neuronas. En comparación con otros animales (roedores, mamíferos acuáticos o primates, entre ellos), la mayor cantidad relativa de este subtipo de células gliales se da en nuestro cerebro [*véase* «Sinapsis tripartita», por Gertrudis Perea y Alfonso Araque, *en este mismo número*].

Sinapsis tripartita

A la izquierda, dibujo original de Santiago Ramón y Cajal (1899): «Neuroglía de la capa de las pirámides y estrato radiado del asta de Amón. Hombre adulto autopsiado tres horas después de la muerte. Cloruro de oro».
A la derecha, esquema de la sinapsis tripartita, donde, además del flujo de información entre los elementos neuronales, existe un flujo de información bidireccional entre los elementos neuronales y el astrocito adyacente.

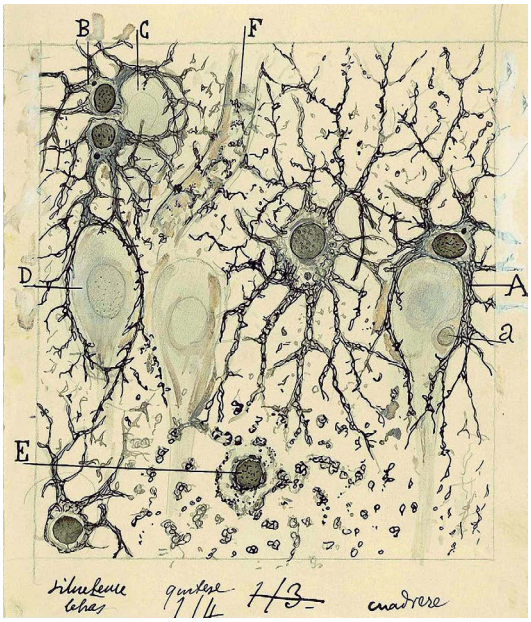
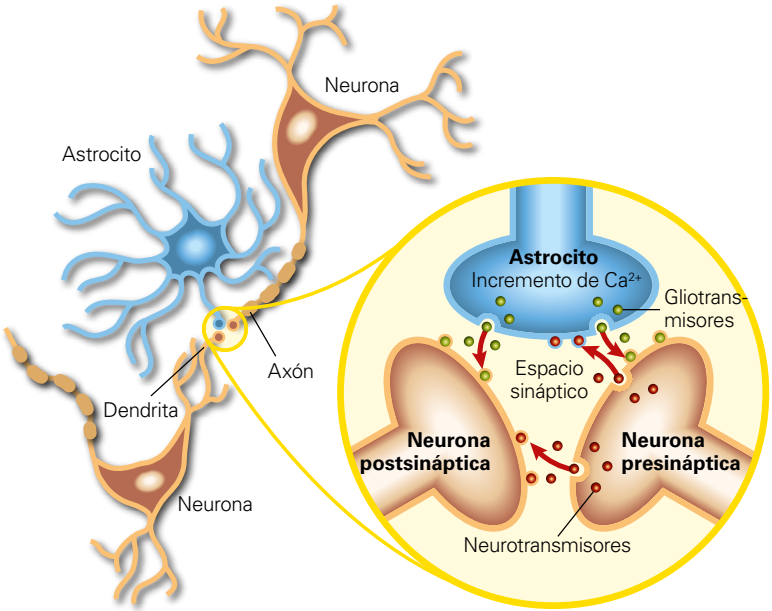


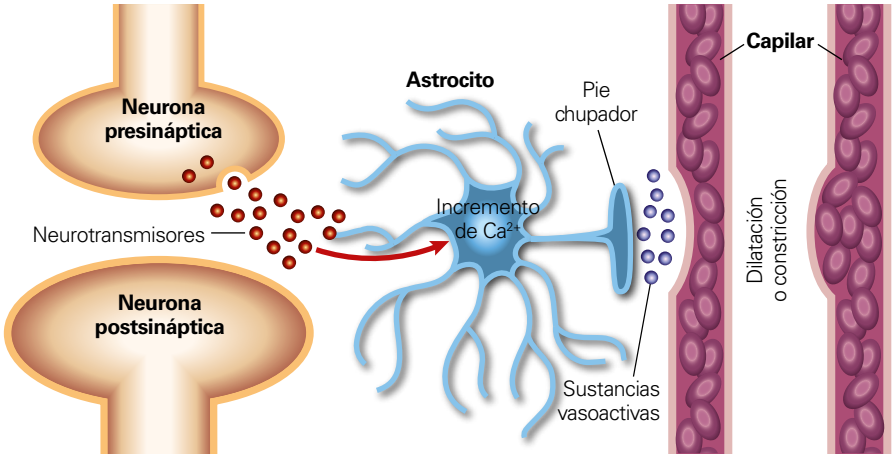
IMAGEN ORIGINAL CONSERVADA EN EL INSTITUTO CAJAL, CSIC, MADRID



MENTE Y CEREBRO, SEGÚN LOS AUTORES

Dilatación de los capilares cerebrales

En 1913, Santiago Ramón y Cajal apuntaba: «Todo astrocito de la sustancia blanca o gris está provisto de un aparato chupador o pedículo perivascular. [...] El aparato chupador constituye no solo una disposición constante de los astrocitos de la sustancia blanca, sino uno de los factores neuróglicos más importantes de los centros. Semejante generalidad, junto con el hecho de que en los animales de pequeña talla (conejos, cobayas, etcétera) y en los que están en curso de evolución (perros y gatos de pocos días), el órgano chupador constituye la más espesa, y a veces la única expansión perceptible y bien coloreable del astrocito, denotan que el susodicho apéndice debe desempeñar un cometido fisiológico de primer orden». El dibujo de Cajal (*derecha*) exhibe a unos astrocitos en contacto con un capilar. El esquema actual muestra, tal como se ha comprobado años después, que la actividad sináptica estimula a los astrocitos, los cuales liberan sustancias vasoactivas que, a su vez, regulan la microcirculación cerebral.



MENTE Y CEREBRO, SEGÚN LOS AUTORES

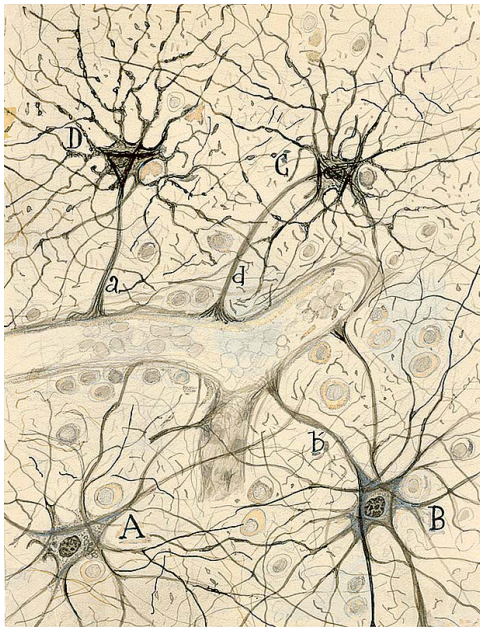


IMAGEN ORIGINAL CONSERVADA EN EL INSTITUTO CAJAL, CSIC, MADRID

Durante la evolución, el volumen del encéfalo humano se expandió alrededor de un 300 por ciento con respecto a sus primates ancestrales, en tanto que el número de neuronas tan solo aumentó un 25 por ciento. Ello lleva a pensar que la gran diferencia entre ambos cerebros no solo se debe a un incremento en el desarrollo del neuropilo neuronal, sino también al aumento del número y la complejidad de los astrocitos. Quizá parte de lo que nos hace humanos resida precisamente en ellos.

«El prejuicio de que las fibrillas neuróglicas son a las células nerviosas lo que los haces colágenos del tejido conectivo a los corpúsculos musculares o glandulares, es decir, una trama pasiva de mero relleno y de sostén (y cuando más, una ganga destinada a embeberse en jugos nutritivos), constituye sin duda el principal obstáculo que el observador necesita remover para formarse un concepto racional de la actividad de los corpúsculos neuróglicos» (Cajal, 1899).

Armados ahora con técnicas más avanzadas y métodos novedosos, empezamos a desentrañar el relevante papel de los astrocitos en el funcionamiento del cerebro, un protagonismo ya sospechado por Santiago Ramón y Cajal hace un siglo. ★

Artículo publicado en *Mente y Cerebro* n.º 60

PARA SABER MÁS

Algunas conjeturas sobre el mecanismo anatómico de la ideación, asociación y atención. S. Ramón y Cajal. Imprenta y Librería de Nicolás Moya, págs. 3-14, 1895.

Algo sobre la significación fisiológica de la neuroglía. S. Ramón y Cajal en *Revista Trimestral Micrográfica*, vol. 1, págs. 3-47, 1897.

Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados. S. Ramón y Cajal. Imprenta y Librería de Nicolás Moya, tomo I, págs. 174-195, 1899.

Contribución al conocimiento de la neuroglía del cerebro humano. S. Ramón y Cajal en *Trabajos del Laboratorio de Investigaciones Biológicas de la Universidad de Madrid*, vol. XI, págs. 255-315, 1913.

Astrocytic complexity distinguishes the human brain. N. A. Oberheim et al. en *Trends in Neurosciences*, vol. 29, págs. 547-553, octubre de 2006.

Astrocytes mediate in vivo cholinergic-induced synaptic plasticity. M. Navarrete et al. en *PLoS Biology*, n.º 10, pág. e1001259, 2012.

Astrocyte calcium signal and gliotransmission in human brain tissue. M. Navarrete et al. en *Cerebral Cortex,* vol. 23, págs. 1240-1246, mayo de 2012.

EN NUESTRO ARCHIVO

El punto de partida de la obra neurohistológica de Cajal. J. M. López Piñero, *en este mismo número*.

Para recibir señales y poderlas procesar, cada neurona dispone de ramificaciones dendríticas. Su estructura constituye una auténtica filigrana y sus funciones son muy variadas

Las dendritas, antenas neuronales

KLAUS M. STIEFEL

Antenas parabólicas, antenas de radio en los coches, antenas en los ordenadores portátiles, antenas en los teléfonos móviles... En nuestro día a día nos encontramos rodeados de innumerables antenas. Los ingenieros han encontrado un número sorprendente de procedimientos para captar señales electromagnéticas.

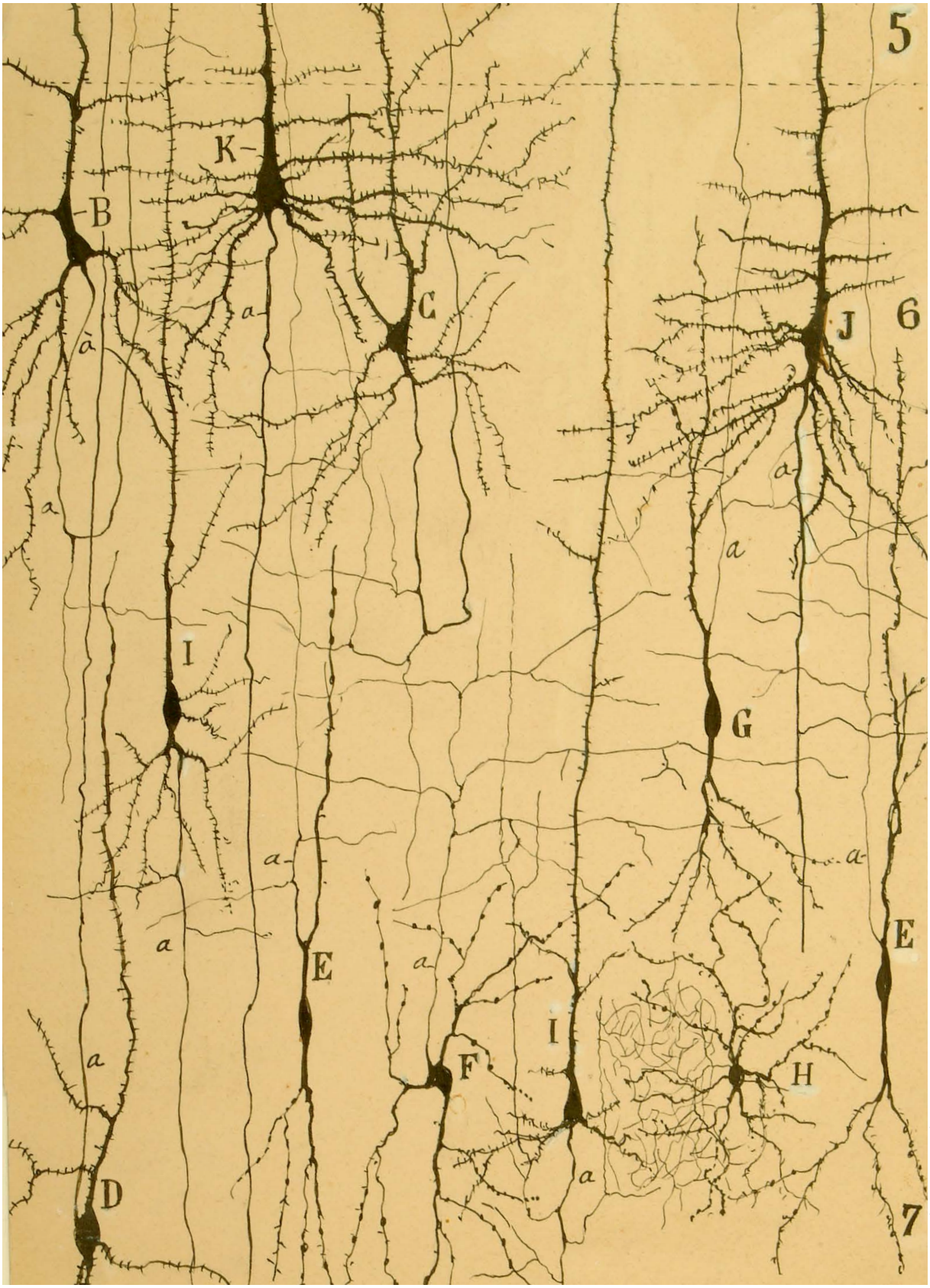
De forma semejante a los teléfonos móviles, a los automóviles o a los rascacielos, las neuronas de nuestro cerebro disponen de unas estructuras para recibir señales: las dendritas. También estos dispositivos receptores se presentan en una impresionante variedad de tamaños y formas. Sin embargo, y aquí termina la analogía, las dendritas no captan ondas electromagnéticas, sino señales químicas que les envían otras neuronas a través de

En síntesis: Recibir, filtrar y modificar las señales

1 Las dendritas son apéndices celulares de las neuronas. Actúan de forma semejante a las antenas: por ellas circulan las señales de las neuronas vecinas a través de las sinapsis.

2 Sin embargo, por regla general, las dendritas procesan las informaciones de forma activa. Filtran y modifican las señales que les llegan.

3 En función de las señales recibidas, los canales iónicos permiten de forma selectiva el paso de partículas con carga positiva o negativa.



SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL; CORTESÍA DEL INSTITUTO CAJAL, CSIC

Este dibujo de 1904 realizado por Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) muestra las neuronas de la corteza cerebral. Se reconocen las múltiples ramificaciones de las dendritas, los gruesos somas celulares y los largos axones neuronales.

unas conexiones llamadas sinapsis. Pero después de centenares de millones de años de evolución, estas estructuras llevan a cabo operaciones que van más allá de recibir señales sinápticas: actúan como sistemas autónomos de procesamiento informativo.

La belleza de las dendritas ya impresionó a Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) a finales del siglo XIX. Tiñó neuronas individuales y las observó bajo el microscopio. Los dibujos del premio nóbel de medicina pusieron y ponen aún hoy de manifiesto la compleja red de las ramificaciones dendríticas.

Para entender mejor el funcionamiento de los receptores neuronales hemos de observarlos un poco más en detalle: las ramificaciones dendríticas más finas, que surgen directamente de las ramas principales, presentan un grosor de hasta 0,1 micras, es decir, alrededor de una milésima parte del diámetro de un cabello humano, y solo unas pocas micras de longitud. Las neuronas de gran tamaño, como las células de Purkinje del cerebelo, poseen miles de estas espinas. Con este árbol dendrítico tan profusamente ramificado, una neurona presenta una superficie mucho mayor que la que tendría una célula esférica del mismo volumen, y ofrece numerosos puntos de conexión con las células vecinas.

Bajo el microscopio electrónico se descubre la estructura de las ramificaciones negras que Ramón y Cajal ilustró con sus dibujos: son una especie de delgadas salchichas de plasma celular envueltas por una membrana lipídica. En la membrana celular de la neurona, como sucede en cualquier otra célula, existen múltiples canales iónicos. Se trata de complejas estructuras proteicas a través de las cuales pasan los iones, es decir, partículas con cargas positivas o negativas que pueden de este modo penetrar o extraer de la célula cargas eléctricas. Este flujo de cargas eléctricas representa el fundamento del procesamiento informativo del sistema nervioso.

Un canal iónico deja pasar determinadas partículas en cada ocasión. A través de algunos canales fluyen solo iones de sodio o de potasio con carga positiva; otros están especializados en una mezcla de iones de cloro y de bicarbonato con carga negativa. Algunos canales se hallan permanentemente abiertos; otros se abren dependiendo de la distribución de cargas en la membrana de las dendritas. Existen canales que se abren únicamente cuando los activa una sinapsis. En las sinapsis excitadoras son las cargas positivas las que penetran en las dendritas; en las sinapsis inhibidoras, lo hacen las negativas.

Manguera de riego con muchos agujeros

¿Qué ocurre con estas cargas eléctricas cuando, a través de las dendritas, llegan al soma de la neurona? El caso más sencillo lo encontramos en las llamadas dendritas pasivas con canales iónicos permanentemente abiertos, los cuales funcionan de forma simple: cuanto mayor es la diferencia de carga entre el interior y el exterior de las dendritas, tanto más iones fluyen a través de los canales. El proceso funciona como una manguera de riego de jardín con muchos agujeros: cuanto mayor es la presión, más agua sale por los orificios, y cuanto más larga es la manguera, más agua se pierde a través de ellos. La presión del agua al final de la manguera agujereada será menor que la que sale por el grifo. Mediante unos rápidos movimientos de apertura y cierre del grifo se generan breves impulsos de agua que en el extremo final de la manga se enlentecen y debilitan quedando en un simple goteo.

Si las dendritas dispusieran solo de esas aperturas pasivas, su capacidad de procesar información quedaría limitada. Sin embargo, existen otros canales iónicos activos que se abren o cierran según la diferencia de potencial de acción de la membrana, esto es, la diferencia entre la carga existente en su interior y exterior. Esos canales iónicos, cuyo funcionamiento depende de la tensión, corresponderían en nuestro símil a los pequeños agujeros cuya apertura depende de la presión del agua. Estos canales activos, junto con las propiedades pasivas de la dendrita determinan las señales que recibe el soma de la neurona.

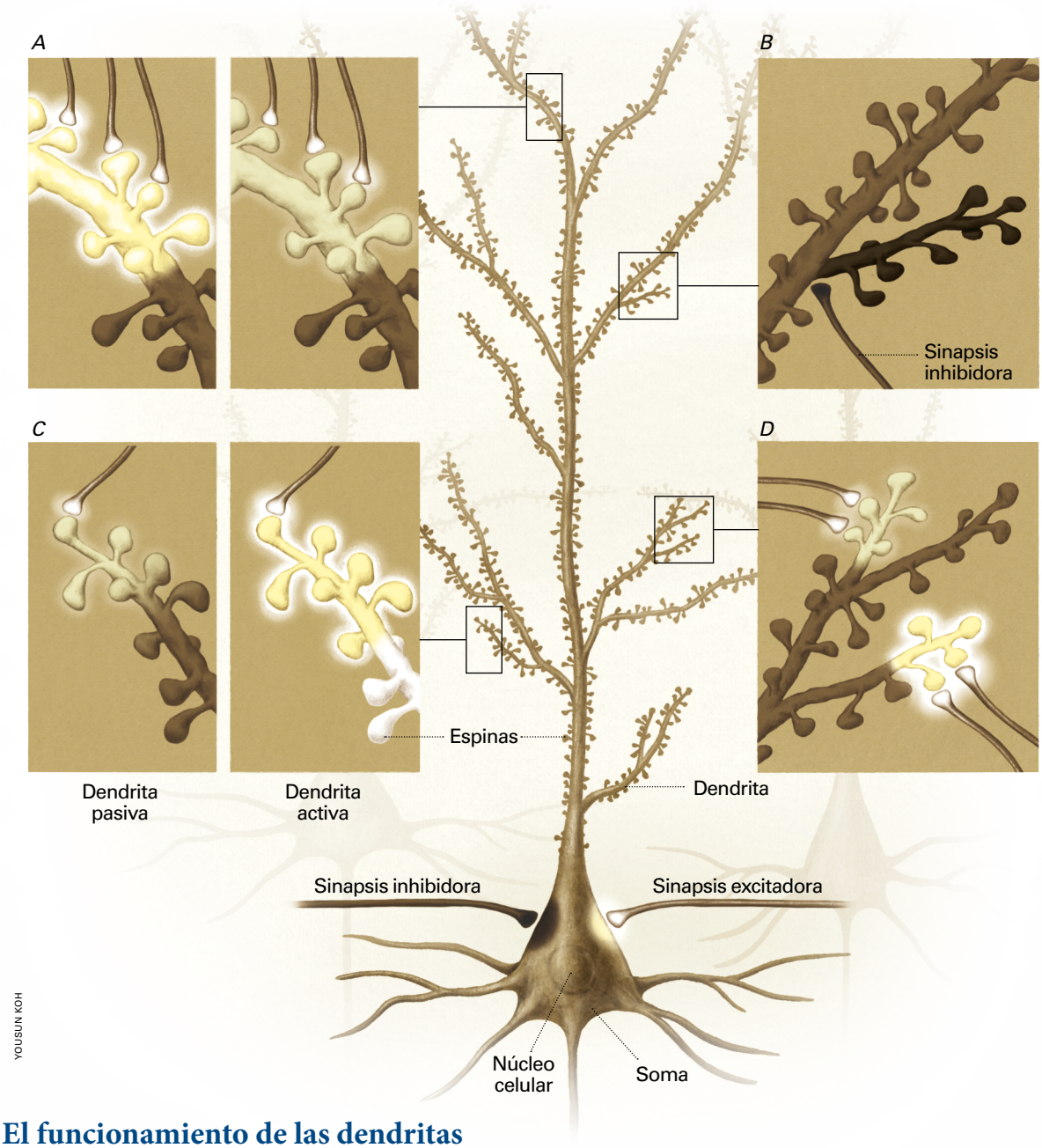
Las múltiples combinaciones de ramificaciones dendríticas y los numerosos tipos y formas de distribución de los canales iónicos y de localización de las sinapsis ofrecen un abanico de posibilidades para modificar las señales sinápticas. En 2010, Michael Häusser y sus colaboradores del Colegio Universitario de Londres descubrieron que, de este modo, las dendritas pueden diferenciar la serie de señales que les llega. Los investigadores consiguieron activar espinas dendríticas determinadas, logro que les permitió demostrar que la secuencia de la activación contribuye de manera decisiva en la amplitud de la señal de salida: si estimulaban previamente las ramificaciones dendríticas alejadas del soma neuronal, se originaba una señal de salida más potente.

Las ramificaciones dendríticas funcionan incluso independientemente unas de otras. En 2014, Jeffry Isaacson y su equipo de la Universidad de California en San Diego observaron mediante mediciones con luz láser que las sinapsis inhibidoras de algunas neuronas del sistema olfativo en la corteza cerebral desconectaban subunidades de dendritas de manera independiente del resto de la neurona. Esta distribución del trabajo de las dendritas es flexible y puede intercambiarse con las neuronas vecinas de un segundo a otro.

Mediante los canales iónicos activos, algunas dendritas pueden compensar los efectos pasivos. En las células

EL AUTOR

Klaus Stiefel es doctor en neurobiología.



El funcionamiento de las dendritas

Las neuronas piramidales de la corteza cerebral, así llamadas por su forma, poseen numerosas dendritas que, a su vez, disponen de una especie de pequeños brotes: las espinas. En este lugar acontecen las sinapsis mediante las cuales se transmiten las señales a las neuronas vecinas. Pero las dendritas no actúan solo como antenas pasivas; también procesan las señales que reciben. Veamos cuatro ejemplos de cómo lo consiguen:

(A) Secuencia: El procesamiento de la información en la dendrita se inicia con la secuencia de las informaciones que recibe. Las señales que llegan primero a las espinas más externas y luego a las internas crean en el soma de la neurona una señal saliente más fuerte que la que acontece en el caso contrario.

(B) Independencia: Algunas ramificaciones dendríticas pueden desconectarse o conectarse a partir de sinapsis inhibidoras. De esta forma, las dendritas trabajan independientemente unas de otras.

(C) Compensación activa: Una señal que llega a una dendrita alejada del soma neuronal suele provocar en este una señal de salida más débil. Sin embargo, las dendritas activas logran que la señal saliente mantenga su potencia sin que importe el lugar en el que se haya originado.

(D) Refuerzo: Las dendritas son capaces de reforzar de manera desproporcionada la señal de salida.

piramidales del hipocampo, todas las señales sinápticas consiguen la misma potencia sin importar el lugar de la dendrita donde se ha conectado la correspondiente neurona vecina. Ello puede parecer en contradicción con la forma de actuar de las dendritas que se ha descrito: al soma de la neurona (final de la manguera) llega tanta menos carga (agua) cuanto más alejada se halle la dendrita del soma celular. Como descubrió en 1999 Jeffrey Magee, a la sazón en la Universidad estatal de Luisiana, las neuronas piramidales poseen en sus dendritas canales específicos, los canales regulados por nucleótidos cíclicos activados por hiperpolarización, o HCN (del inglés *hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channels*), los cuales se comportan de forma inusual.

La mayoría de los canales iónicos se abren cuando la diferencia de potencial de acción entre el interior y el exterior disminuye (despolarización). Por el contrario, los canales HCN lo hacen en el momento en que acontece una hiperpolariación; en otras palabras, cuando la célula posee una carga negativa todavía mayor a la que presenta en estado de reposo. De esta manera, dejan que entren iones positivos en la célula. Esta corriente activada por la hiperpolarización (corriente h) reduce el potencial de la membrana. Como consecuencia, los canales se cierran y disminuye la corriente de iones, de forma que la despolarización excitadora pierde fuerza.

Filtro temporal y espacial

Los canales HCN reaccionan con parsimonia, por lo que la corriente h inhibe los componentes lentos de la señal mientras que los rápidos quedan intactos. Ello ocurre sobre todo con las señales en dendritas que se hallan alejadas del soma neuronal y que, la mayoría de las veces, quedarían atenuadas a causa de las propiedades dendríticas pasivas. A fin de cuentas, todas las señales son similares, sea cual sea la sinapsis de procedencia.

SI TE INTERESA ESTE TEMA...

Descubre ***Las neuronas***, nuestro monográfico de la colección Cuadernos sobre la fisiología y la biología de los cimientos del sistema nervioso:

www.investigacionyciencia.es/revistas/cuadernos/numero/4

Hay otras dendritas que actúan como reforzadoras. Es el caso, por ejemplo, de algunas neuronas piramidales de la corteza cerebral en las que las señales que les llegan pueden reforzarse de manera desproporcionada. Este fenómeno fue descubierto en el año 2000 por el grupo de neurólogos dirigidos por la investigadora Jackie Schiller, del Instituto Tecnológico de Israel. Según describieron, la activación de la dendrita con una intensidad doble da lugar a un estímulo más de dos veces superior en la neurona.

En resumen, las dendritas constituyen una variedad de sistemas de procesamiento de la información. Conforme a la región cerebral y al tipo de neurona pueden homogeneizar la forma de todas las señales sinápticas o reforzar aquellas que les llegan de manera conjunta. Reconocen la secuencia de señales sinápticas y clasifican las neuronas en unidades funcionales independientes. Si bien todavía no entendemos exactamente cómo influyen estos modos de procesar las señales en el funcionamiento global del cerebro, podemos partir de la idea de que se han consolidado a lo largo de la evolución. ★

Artículo publicado en *Mente y Cerebro* n.º 78

PARA SABER MÁS

Dendritic I_h normalizes temporal summation in hippocampal CA1 neurons. J. C. Magee en *Nature Neurosciences*, vol. 2, págs. 508-514, 1999.

NMDA spikes in basal dendrites of cortical pyramidal neurons. J. Schiller et al. en *Nature*, vol. 404, págs. 285-289, 2000.

Systematic mapping between dendritic function and structure. B. Torben-Nielson y K. M. Stiefel en *Network. Computation in Neural Systems*, vol. 20, págs. 69-105, 2009.

Dendritic discrimination of temporal input sequences in cortical neurons. T. Branco et al. en *Science*, vol. 329, págs. 1671-1675, 2010.

Single dendrite-targeting interneurons generate branch-specific inhibition. C. C. A. Stoke et al. en *Frontiers in Neural Circuits*, vol. 8, págs. 139, 2014.

EN NUESTRO ARCHIVO

Las sinapsis al detalle. Nils Brose y Ludwig Kolb en *MyC*, n.º 50, 2011.

El código dendrítico. Christiane Gelitz en *MyC*, n.º 63, 2013.

Accede a la HEMEROTECA DIGITAL

DE TODAS NUESTRAS PUBLICACIONES

Suscríbete y accede a todos los artículos

PAPEL
Elige la modalidad mixta y recibirás también las revistas impresas correspondientes al período de suscripción

ARCHIVO
Encuentra toda la información sobre el desarrollo de la ciencia y la tecnología durante los últimos 30 años

DIGITAL
Accede desde cualquier ordenador o tableta al PDF de más de 10.000 artículos elaborados por expertos

www.investigacionyciencia.es

Prensa Científica, S.A.

Puedes adquirirlo en quioscos y en nuestra tienda

www.investigacionyciencia.es

Teléfono: 935 952 368 | contacto@investigacionyciencia.es